Untersuchungen zur Einwirkung von Furosemid auf die Serum-Insulinspiegel und die intravenöse Glucosebelastung beim Hund

LORENZ STÖTTER

1967

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN ZUR EINWIRKUNG VON FUROSEMID AUF DIE SERUM-INSULINSPIEGEL UND DIE INTRAVENÖSE GLUCOSEBELASTUNG BEIM HUND

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Lorenz Stötter
aus Kiel

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Mehnert
Korreferent: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1967

M e i n e n E l t e r n g e w i d m e t

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. EINLEITUNG 2

II. MATERIAL UND METHODIK 4

A. Versuchsanordnung am Hund..... 4

B. Bestimmung hämodynamischer Größen..... 6

C. Chemische Bestimmungsmethoden für Glucose, Lactat und Harnstoff..... 7

D. Beschreibung der Insulinbestimmung..... 9

E. Mathematische Auswertung der Ergebnisse..... 15

III. ERGEBNISSE

A. Kasuistik 19

B. Tabellen 37

C. Abbildungen 41

IV. DISKUSSION

A. Besprechung des vorliegenden Schrifttums 43

B. Diskussion der eigenen Ergebnisse 62

V. ZUSAMMENFASSUNG 74

VI. LITERATURVERZEICHNIS 77

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0094

I. EINLEITUNG

In den vergangenen Jahren fanden in der Oedem- und Hochdrucktherapie zunehmend Substanzen Verwendung, die saluretisch wirksam und Benzophenonsäurederivaten oder den Thiaziden zuzurechnen sind. Sehr bald wurde jedoch auch über Nebenwirkungen berichtet, die unter anderem durch unerwünschte Kaliumverluste sowie einem Anstieg der Harnsäure und der Glucosewerte im Blut verursacht waren. Gerade die unter der Saluretikaapplikation häufig beobachtete Verschlechterung der Glucosetoleranz gab zu gewissen Bedenken Anlaß, da die mit solchen Substanzen behandelten Patienten im allgemeinen jener höheren Altersklasse angehören, in der die Diabetesmorbidität besonders ausgeprägt ist. In der Tat existieren viele Mitteilungen aus verschiedenen Ländern, in denen über die Auslösung eines Diabetes oder die Verschlechterung der Kohlenhydratstoffwechsellage unter Benzophenonsäurederivaten und Thiaziden berichtet wurde (4, 14, 2o, 23, 28, 29, 39, 4o, 43, 45, 47, 49, 5o, 52, 55, 6o, 61, 68, 71).

Mit besonderem Interesse wurde deswegen von seiten der Klinik und Praxis die Entwicklung eines neuen Saluretikums betrachtet, dem der geschilderte nachteilige Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel fehlen soll.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, experimentell unter Extrembedingungen den Einfluß von Furosemid auf die Glucosetoleranz bei Hunden zu prüfen. Die Ergebnisse sollen verglichen werden mit den Resultaten von Standl(54),

der mit gleicher Methodik solche Untersuchungen unter Verwendung von Hydrochlorothiazid durchführte. Bei dem Studium der Furosemidwirkung sollte in erster Linie das Verhalten der Seruminsulinwerte geprüft werden. Wichtig schien dabei zu sein, neben der ILA (" Insulin-like Activity") zusätzlich das freie Insulin und nicht nur die Insulinwerte im peripheren Blut, sondern auch die des Pankreasvenenblutes zu ermitteln.

Verschiedene Autoren hatten zur Diskussion gestellt, daß der unerwünschte Nebeneffekt der Saluretika über eine Hemmung der Insulininkretion zustande kommt (10, 13, 47, 53). Bei einem Vergleich dieser Werte mit den Blutzuckerwerten nach i.v. Glucosegabe mußte sich für die mit Furosemid bzw. Hydrochlorothiazid belasteten, unter einheitlichen Versuchsbedingungen gehaltenen Tiere hierzu eine Aussage machen lassen. Außerdem wurden noch andere Stoffwechselgrößen bestimmt (Lactat und Harnstoff).

II. METHODIK UND MATERIAL

A. Versuchsanordnung am Hund

Es wurde folgende Versuchsanordnung an 28 gesunden, zwischen 8 und 14 kg schweren Hunden durchgeführt: 21 Versuchstiere wurden mit Furosemid belastet, bei zwei von diesen 21 Hunden war eine Kaliumsubstitution vorgenommen worden. Bei sieben Tieren wurde der Versuch ohne Furosemidbelastung durchgeführt (Leerversuche).

1. Vorversuch

In Nembutalnarkose wurde die Vena femoralis katheterisiert und Blut für die Serumnüchternwerte von Glucose, Lactat, Insulin und Harnstoff abgenommen. Außerdem wurde der Haematokrit bestimmt. Dann wurden dem Hund 0,5 g Glucose pro kg Körpergewicht in einer 20%igen Lösung innerhalb von genau 5 Minuten injiziert und sosort danach Blut für Glucose, Lactat und Insulin abgenommen (0-Minuten-Wert). Diese Blutentnahme wurde nach 5, 15, 30, 60 und 90 Minuten wiederholt. Nach Abnahme der 90-Minuten-Werte wurde wieder der Haematokrit gemessen und 1 mg Furosemid/kg i.v. verabreicht. Während des Versuches wurde der Flüssigkeitsverlust mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeglichen, der Anfangs- und Endwert des Haematokrits sollten gleich bleiben. Am Ende des Vorversuches wurde der Katheter entfernt und die Wunde versorgt.

Zwei Tage lang wurden morgens und mittags je 5 mg/kg Furosemid peroral in einem Stück Fleisch verabreicht. Wasser wurde ad libitum gegeben. Den beiden mit Kalium

substituierten Hunden wurde an diesen beiden Tagen zusätzlich je 0,04 mval Kalium pro kg i.v. verabfolgt.

2. Hauptversuch (nach Furosemidmedikation)

Drei Tage nach dem Vorversuch wurde die Vena femoralis des anderen Beines katheterisiert und wieder Blut für die Nüchternwerte von Glucose, Lactat, Insulin, Harnstoff und den Haematokrit abgenommen. Danach wurde 1 mg/kg Furosemid i.v. verabreicht, die Bauchhöhle eröffnet und die Vena pancreaticoduodenalis cranialis katheterisiert. Es wurde nochmals 1 mg/kg Furosemid i.v. gegeben. Peripher aus der Vena femoralis und zentral aus der Vena pancreaticoduodenalis cranialis wurde gleichzeitig Blut für die obengenannten Werte abgenommen- diese Abnahme galt als Kontrolle. Ein Abweichen der Werte würde eine durch die Operation beeinträchtigte Pankreasfunktion vermuten lassen. Der weitere Verlauf entsprach dem Vorversuch, nur wurde gleichzeitig peripher und zentral Blut abgenommen. Bei den Leerversuchen fiel sowohl die orale als auch die intravenöse Gabe von Furosemid aus.

3. Furosemiddosis

In der Klinik wurden Diabetesmanifestationen oder Verschlechterungen im allgemeinen erst Wochen oder Monate nach Beginn der Saluretikamedikation beobachtet. Um nach der relativ kurzen Verabreichung von Furosemid eine Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels, falls es zu einer solchen kommen kann, sichtbar zu machen, mußte eine die übliche therapeutische Dosis überschreitende Furosemidgabe erfolgen - innerhalb von vier Tagen 3 mg/kg i.v.

und 2o mg/kg per os (2mal 5 mg/kg mal zwei Tage). Die übliche therapeutische Dosis beim Menschen liegt bei 0,5 - 1,8 mg/kg (40 - 120 mg), kann aber bis 500 mg täglich gesteigert werden. Die verabreichte Menge liegt noch weit unter der vom Hersteller und anderen Untersuchern angegebenen Toxizitätsgrenze - bei Hunden 2000-4000 mg. Auch eine chronische orale Gabe von 250 mg/kg täglich über Monate führte bei Hunden nicht zu toxischen Veränderungen. (34, 57, 58)

Furosemid und Hydrochlorothiazid wurden in derselben Dosis gegeben. Furosemid führt schon in geringeren Dosen zu einer Salurese, die von Hydrochlorothiazid erst in der hier verwendeten Menge erreicht wird. Es erscheint also in Bezug auf die saluretische Wirkung "überdosiert". Die Wirkung der Saluretika auf den Kohlenhydratstoffwechsel steht aber nicht im Verhältnis zur Wasser- und Natriumausschwemmung; es schien daher berechtigt und notwendig, die beiden Saluretika in derselben Dosis zu verabreichen, um möglicherweise auch einen quantitativen Vergleich führen zu können.

B. Haemodynamische Größen

An einem Hund wurde geprüft, ob das Herzminutenvolumen, der arterielle Blutdruck und der Blutdurchfluß im Pankreas (blood flow) von Furosemid beeinflußt werden. Der Vorversuch wurde wie immer vorgenommen. Drei Tage später wurden die Vena femoralis, die Vena pancreaticoduodenalis cranialis, die Vena jugularis, die Vena brachialis und die Arteria brachialis katheterisiert. Blut wurde aus der Vena brachialis und der Vena pancreaticoduodenalis cranialis

abgenommen. Unter Röntgenkontrolle wurde ein Katheter durch die Arteria brachialis in den Aortenbogen vorgeschoben und durch die Vena jugularis ein Katheter in den rechten Vorhof eingeführt. Das Herzminutenvolumen wurde an der Temperaturdifferenz ("Thermodilution") im Aortenbogen und rechten Vorhof nach Einspritzen von physiologischer Kochsalzlösung bekannter Temperatur gemessen. Ein Flowkopf wurde zwischen der Vena femoralis und der Vena pancreaticoduodenalis cranialis angebracht. Das Blutdurchflußvolumen wurde elektromagnetisch gemessen. Der mittlere Blutdruck wurde blutig bestimmt. Diese Werte wurden vor und nach Gabe von Furosemid (2 mg/kg i.v.) bestimmt. Eine i.v. Glucosebelastung wurde durchgeführt.

C. Chemische Bestimmungsmethoden

Zur Bestimmung von Glucose, Lactat und Harnstoff wurden die enzymatischen Methoden der Firma C.F.Boehringer & Söhne, Mannheim (Biochemica Test Kombinationen) gewählt.

1) Glucose

Das Enzym Glucoseoxydase (GOD) katalysiert die Oxydation von ß-D-Glucose zum Gluconlakton, das weiter mit Wasser zu Gluconsäure reagiert:

$$1)\ \text{Glucose} + H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{GOD}} \text{Gluconsäure} + H_2O_2$$

Das dabei entstehende H_2O_2 wird in einer an diese Reaktion gekoppelten Indikatorreaktion weiter umgesetzt. H_2O_2 oxydiert bei Vorhandensein des katalysierenden Enzyms Peroxydase (POD) den Wasserstoffdonator "DH_2" (z.B. o-Dianisidin), der dabei in den rotbraunen Farbstoff "D"

übergeht:

$$2)\quad H_2O_2 + DH_2 \xrightarrow{POD} 2\,H_2O + D$$

Die Gesamtgleichung lautet dann:

$$3)\quad \text{Glucose} + O_2 + DH_2 \xrightarrow[POD]{GOD} \text{Gluconsäure} + H_2O + D$$

Die Menge des Farbstoffes D ist also ein Maß für die umgesetzte Glucose. Da die Reaktion quantitativ abläuft und GOD spezifisch auf D-Glucose eingestellt ist, wird also nur die "wahre Glucose" gemessen. Der Farbstoff wird bei einer Wellenlänge von 436 m u kalorimetrisch bestimmt.

2) Lactat

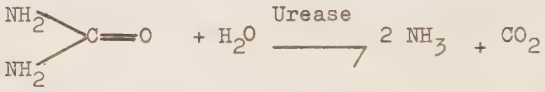
Lactat - Dehydrogenase (LDH) katalysiert die Reaktion:

$$\text{L-Lactat} + DPN^+ \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + DPNH + H^+$$

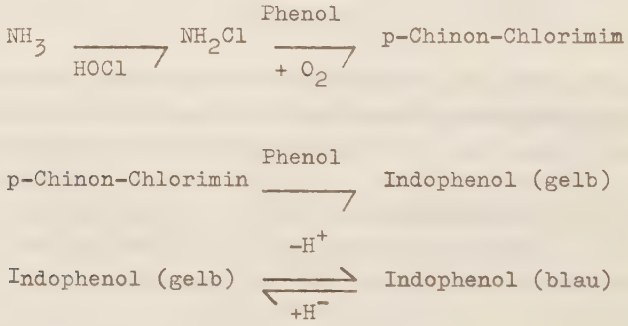
Das Gleichgewicht der Reaktion kann durch DPN-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen des während der Reaktion gebildeten Pyruvates durch Hydrazin völlig auf die Seite von Pyruvat und DPNH verschoben werden. Lactat wird unter solchen Bedingungen quantitativ in Pyruvat überführt, wobei in stöchiometrischem Verhältnis DPN hydriert wird. Das entstandene DPNH dient als Meßgröße. (Extinktion: 340 m/u).

3) Harnstoff

Zur Bestimmung des Harnstoffs wurde die Probe mit Urease behandelt, die den Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxyd spaltet:



Das freigesetzte Ammoniak wird mit der Reaktion nach Berthelot, dessen exakter Reaktionsmechanismus nicht bekannt ist, bestimmt. Wahrscheinlich reagiert das Ammoniak zuerst mit Hypochlorit unter Bildung von Chloramin. Chloramin mit Phenol und Sauerstoff gibt p-Chinon-Chlorimin, das oxydativ mit Phenol einen Indophenol-Farbstoff in einem Redoxgleichgewicht bildet. Als Katalysator wird Nitroprussid-Natrium ZUgesetzt:



D. Insulinbestimmung

Insulin steigert imFettgewebe, einem der stoffwechselaktivsten Gewebe des Organismus, erstens die Fettsäuresynthese aus Glucose und zweitens die Oxydation der

Glucose zu CO_2 und H_2O - vornehmlich die Oxydation am C_1-Atom.

An der Veränderung dieser Parameter kann die Insulinaktivität eines Serums bestimmt werden. Auch andere Stoffe können vielleicht in geringem Ausmaß auf diese Vorgänge des Intermediärstoffwechsels einwirken, man nennt daher die gemessene Aktivität "Insulin- like Activity" (ILA). Ein Teil der am Fettgewebe gemessenen ILA kann mit insulinspezifischen Antikörpern unterdrückt werden. Der Teil der gemessenen ILA, der sich mit Antiserum nicht unterdrücken läßt, scheint nicht in freier Form im Blut zu zirkulieren, sondern an Serumeiweißkörper gebunden und dadurch in seiner Wirkung verändert zu sein. Die nicht unterdrückbare Aktivität, das sogenannte gebundene Insulin, aktiviert nur den Stoffwechsel des Fettgewebes. Es ist am Muskel unwirksam. Das durch Antikörper unterdrückbare Insulin,das sogenannte freie Insulin, zirkuliert in freier Form im Blut und stimuliert die Stoffwechselvorgänge des Fettgewebes und der Muskelzelle. Im Nüchternzustand ist nur wenig freies Insulin im Blut nachzuweisen, auf den Glucosereiz nimmt das freie Insulin stark zu, der Anteil an gebundenem Insulin bleibt gleich. Nach einer gewissen Zeit wird die Ausgangslage wieder erreicht.

Insulinbestimmungen(vor und 0,5,15,30 und 60 Minuten nach Glucosegabe peripher im Vorversuch, peripher und zentral im Hauptversuch) wurden an dreizehn mit Furosemid belasteten Hunden durchgeführt. Außerdem wurde das Insulin an fünf unbehandelten Tieren (peripher und zentral im Hauptversuch) gemessen. Es wurde nach der von Froesch (19) angegebenen Methode verfahren, modifiziert auf die hier vorliegende Fragestellung. Parameter für die Insulinaktivität in einem vorliegenden Serum ist die Steigerung der Glucoseoxydation (CO_2-Entwicklung) am

epididymalen Fettgewebe der Ratte. Die Gasentwicklung wird manometrisch bei gleichbleibender Temperatur und Druck im geschlossenen System (Warburgapparatur) gemessen und über eine Eichkurve (siehe unten) auf Mikroeinheiten Insulin/ml umgerechnet. Es wurden das freie und das gebundene Insulin gemessen.

Durchführung der Insulinbestimmung

1. Das abgenommene Blut wurde zentrifugiert, eingefroren und kurz vor der Bestimmung aufgetaut.

2. Versuchstiere: "Sprague-Dawley" Ratten im Gewicht von 100 - 150 g. Die Tiere wurden mit Altromin R ernährt und die Nacht vor dem Versuch auf Hunger gesetzt.

3. Reagenzien

a) Krebs-Ringer Lösung

NaCl.....	8,26 g =	141,000 mMol
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$.....	335,90 mg=	2,284 mMol
KCl.....	422,00 mg=	5,660 mMol
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$.....	350,00 mg=	1,420 mMol
KH_2PO_4.....	193,50 mg=	1,420 mMol

ad 1000 ml aqua bidestillata

b) Natriumbikarbonatlösung

$NaHCO_3$..... 2,875 g = 34,200 mMol
ad 200 ml aqua bidestillata

c) D-Glucose Merck

d) Beatmungsgemisch: 95 % O_2 + 5 % CO_2
und Kohlendioxyd 100 %.

e) Insulinlösungen
Standardlösung: Rinderinsulin (10 mal umkristallisiert, glucagonfrei, 0,39 % Zn) wurden in 10 ml einer 1/250 n HCl gelöst (pH = 2,7). 1 ml dieser

Lösung enthält 20 IE Insulin. Die Standardlösung wurde bei 4° C aufbewahrt.

0,1 ml der Standardlösung wurden mit dem hergestellten Inkubationsmedium (siehe unten) auf 10 ml aufgefüllt (Lösung A). 0,1 ml dieser Lösung wurden nochmals auf 10 ml aufgefüllt (Lösung B). 1 ml dieser Lösung enthält 2000 µE Insulin. Die Lösungen A und B wurden jeden Tag neu angesetzt.

f) Antiserum

Es handelte sich um Meerschweincheninsulinantiserum - Meerschweinchen war über lange Zeit Fremdinsulin injiziert worden, das vor der Verwendung auf seinen Titer geprüft wurde. Zu jedem Serum, dessen unterdrückbare (freie) ILA gemessen werden sollte, wurde eine Menge Antiserum zugegeben, die die Aktivität von 1000 µE kristallinem Rinderinsulin unterdrückte (0,06 - 0,08 ml). Das Antiserum hatte keinen Eigeneffekt, es steigerte den Fettstoffwechsel nicht.

4. Apparatur

Es wurden geeichte Warburgtröge und Manometer der Firma Braun, Melsungen, verwendet.

5. Inkubationslösung

1o9 ml Krebs-Ringer Lösung wurden zusammen mit 19 ml Natriumbikarbonatlösung, die 5 Minuten mit CO_2 begast worden ist, in einen Erlenmeyer-Kolben pipettiert. Diese Lösung wurde 10 Minuten mit Beatmungsgemisch begast und auf einen ph-Wert von 7,3 eingestellt (am ph-Meter). In 100 ml dieser Lösung wurden 300 mg Glucose gelöst.

6. Versuchsbeschreibung

Gebundenes Insulin: 0,2 ml Serum und 1,8 ml Inkubationslösung wurden in einen Warburgtrog pipettiert (Verdünnung 1 : 10). Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Freies Insulin: Anstelle von 1,8 ml Inkubationsmedium wurden 1,74 ml und 0,06 ml Antiserum(bzw. 1,72 ml und 0,08 ml Antiserum) einpipettiert. Das Gesamtflüssigkeitsvolumen betrug ebenfalls 2 ml.

Eichkurve: In zwei Tröge wurden je 2 ml Inkubationsmedium mit einem Insulingehalt von 100 µE pipettiert (untere Begrenzung der Eichkurve). In zwei weitere Tröge wurden je 2 ml Inkubationslösung mit einem Insulingehalt von 500 µ E pipettiert (obere Begrenzung).

Die Aktivität des Fettgewebes allein wurde festgestellt (Fettgewebe + 2 ml Inkubationslösung).

Alle Warburgtröge wurden auf einer Analysenwaage gewogen.

Die Versuchstiere wurden mit einem Schlag auf den Kopf getötet und dekapitiert. Der Bauchraum wurde eröffnet, die beiden epididymalen Fettgewebszipfel entlang dem Gefäß vorsichtig herausgenommen und in gleich große Stücke zerteilt. Diese Stücke wurden gleichmäßig in die Warburgtröge verteilt, sodaß sich in jedem Trog dieselbe Menge und dieselbe Zusammensetzung (d.h. überall die gleiche Zahl an End-, Mittel- und Basisstücken) befand. Für zwei Tröge wurde eine Ratte verwendet, d.h. in jedem Trog ist die Substanz eines Fettgewebszipfels zusammengesetzt aus Stücken von allen verwendeten Ratten. Um das Gewicht des Fettgewebes (etwa 1,2000 g) zu ermitteln, wurden die Tröge noch einmal gewogen.

Die Reaktionsgefäße wurden an den Manometern fixiert, in die Warburgapparatur gebracht und unter Schütteln 5 Minuten mit Atmungsgemisch begast. Es folgten

zweieinhalb Stunden Inkubationszeit bei 37° C unter Schütteln im Wasserbad. Am Ende des Versuches wurde die Steighöhe am Manometer abgelesen.

7. Errechnung der Insulinwerte in µu E/ml

a) Gasentwicklung: Nach folgender Formel wurde aus der Manometersteighöhe die absolute Gasentwicklung (M) von CO_2 errechnet:

$$M = \frac{K \cdot h}{G}$$

$$K = \frac{V_G \cdot \frac{273}{T} + V_F \cdot \alpha}{P_o}$$

V_G = Volumen des Gasraumes im Reaktionsgefäß einschließlich der Manometerkapillare
V Warburgtrog + V Manometerkapillare - 0,10 (Fettkorrektur) - V_F

T = absolute Versuchstemperatur (310° Kelvin)

V_F = Volumen des eingefüllten Inkubationsmediums (2,0 ml)

α = Bunsen'scher Absorptionskoeffizient (für CO_2 und 37°C 0,567)

P_o = Ein Druck von 760 mm Hg umgerechnet auf die Manometerflüssigkeit (Brodie) = 1o m

h = Höhe der Manometerablesung in cm

G = Gewicht des Fettgewebes in mg.

b) Umrechnung der Gasentwicklung auf Insulinwerte:
Den verschiedenen Insulinkonzentrationen der Eichkurve wurden im Versuch Gasentwicklungen zugeordnet. Die Gasentwicklung auf semilogarithmischem Papier aufgetragen steht in einer linearen Abhängigkeit zur Insulinkonzentration; d.h. mit zwei Insulinkonzentrationen läßt sich eine Eichgerade aufstellen, auf der die der Gasentwicklung eines Serums entsprechende Insulinaktivität (freie oder gebundene ILA) abgelesen werden kann.

Um die Fehlermöglichkeit, die durch die Umrechnung der Insulinkonzentrationen über die Eichkurve entsteht, zu vermeiden, wurden Werte vor und nach Pureseminbelastung in einem Arbeitsgang (Insulinbestimmung) miteinander verglichen.

E. Auswertung der Ergebnisse

1. Glucosetoleranz

a) Der i.v. Glucosetoleranztest wird aufgrund der einfacheren Auswertung als sogenannter K - Wert angegeben (6, 8, 35). Der Wert von K entspricht der Geschwindigkeit, in der die Glucose dividiert durch die Konzentration zu einer bestimmten Zeit aus dem extrazellulären Raum verschwindet (Glucoseassimilation). Er wurde für jeden Hund im Vor- und Hauptversuch errechnet. Auf die Bedeutung und die mathematische Ableitung des K - Wertes soll kurz eingegangen werden - (ausführliche Beschreibung bei Conard (6).

Sobald sich die Glucose nach der Injektion gleichmäßig in dem ihr zur Verfügung stehenden Raum (nach ca. fünf Minuten) verteilt hat, erfolgt ihr Konzentrationsabfall

exponentiell, im Sinne einer e-Funktion:

$$C = A \cdot e^{-Kt} \quad \text{oder} \quad KC = -\frac{dc}{dt}$$

wobei C die Glucosekonzentration zur Zeit t, A und K Konstanten und e die Basis der natürlichen Logarithmen bedeutet.
Die im Serum gemessenen Glucosekonzentrationen ergeben auf semilogarithmischem Papier aufgetragen eine Gerade. Der Abfall erfolgt 5 - 60 Minuten nach der Glucoseinjektion linear. Durch die graphische Darstellung läßt die obengenannte Formel vereinfachen.

$$K = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$$

C_1 und C_2 bedeuten die Glucosekonzentrationen zu den Zeiten t_1 und t_2 und lassen sich aus der graphischen Darstellung ablesen. Wählt man auf der Abscisse des semilogarithmischen Diagramms einen Zeitraum von t = 23 Minuten, so ist:

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{10}$$

Setzt man anstatt C_2 eine konstante Konzentration von 100 ein, so wird:

$$K = \frac{\log C_1 - \log 100}{10}$$

Der K-Wert wurde in den folgenden Tabellen multipliziert mit 10^2 angegeben.

Der K-Wert drückt die Fähigkeit des Organismus aus, Glucose in die Zelle einzuschleusen und zu assimilieren. Er ist für den Organismus konstant - auch bei wiederholtem Glucosetoleranztest ändert sich K nicht und ist weder abhängig von der Menge der verabreichten Glucose noch vom Hydratationszustand des Organismus (6). Von Conard wird ein Mittelwert von 1,74 (1,07 - 2,79) angegeben (6). Der Durchschnittswert von fünfzehn Hunden vor Furosemidmedikation in der vorliegenden Arbeit liegt bei 1,88 (1,31 - 3,02) und damit etwas höher. Im Gegensatz zu anderen Autoren erfolgte der Glucosekonzentrationsabfall bei einem Teil der Versuchstiere nur bis 30 Minuten nach der Glucoseinjektion linear.

b) Auf folgende Weise läßt sich der Raum (V), in dem sich die Glucose verteilt, berechnen:

$$V = \frac{N}{(A - NBZ) \cdot 10} \quad \text{(Liter)}$$

N = Gesamtglucosemenge in mg

NBZ= Nüchternblutzucker in mg %

A ist die theoretische Glucosekonzentration in mg % zur Zeit 0, die durch Extrapolation der Blutzuckerkurve erhalten wird. A entspricht der Blutzuckerkonzentration,die zur Zeit 0 vorhanden gewesen wäre, wenn die Glucose sofort in dem ihr zur Verfügung stehenden Raum gleichmäßig verteilt gewesen wäre.

c) Aus diesen beiden Größen V und K lässt sich nach folgender Formel über einen bestimmten Zeitraum (30 Minuten) die durchschnittliche Glucoseaufnahme der Zellen in mg pro Minute und kg Körpergewicht (M_t) errechnen:

$$M_{30} = \frac{V \cdot A \left(1 - e^{- kt \cdot 10^{-2}} \right)}{W \cdot t} \quad (mg)$$

W = Gewicht des Hundes in kg.

2. Insulinwerte

a) Eine ähnliche, übersichtliche mathematische Möglichkeit der Aussage für die zu den Blutzuckerwerten gehörenden ILA - Werte besteht leider nicht. Um eine eventuelle Veränderung des Verhältnisses Glucosereiz und Insulinabgabe nach Saluretikamedikation erfassen zu können, wurde versucht, auch die Kurve der ILA in einem sie charakterisierenden Wert zu erfassen. Als Ausdruck für die Fähigkeit des Pankreas, Insulin freizusetzen, wurde der Anstieg des freien Insulins pro Zeit gewählt - sowohl zentral als auch peripher. Das Maximum der Insulinausschüttung war fast immer am Ende der Glucoseinjektion (0-Minutenwert) erreicht. Deshalb wurde aus der graphischen Darstellung der Insulinkurve die Steigung (m) zwischen dem Wert vor der Glucosegabe und dem 0-Minutenwert errechnet.

b) Ein anderer Versuch, eine vergleichbare Aussage über die gemessenen Insulinwerte mit und ohne Furosemidbelastung zu machen, wurde an den freien Insulinaktivitäten im Pankreasvenenblut unternommen. Es wurde die über einen Zeitraum vom 2o Minuten (Wert vor der Glucosegabe bis 15 Minuten nach erfolgter Glucoseinjektion) vorhandene Insulinmenge planimetrisch errechnet und verglichen (Größe F).

III. E R G E B N I S S E

A. Kasuistik

Zur Auswertung gelangten 4 unbehandelte (Leerversuche) und 9 mit Furosemid belastete Tiere. Bei 2 Tieren wurde keine Laparatomie durchgeführt; die untersuchten Stoffwechselgrößen konnten daher im Pankreasvenenblut nicht gemessen werden.

In einem Versuch wurden verschiedene hämodynamische Größen bestimmt. Bei einer herabgesetzten Durchströmung - im Hauptversuch - lägen die im Pankreasvenenblut nach Furosemidmedikation gemessenen Insulinaktivitäten auch bei gleichbleibender Insulinfreigabe höher.

Jeder Versuch soll im folgenden kurz geschildert werden. Die zentral abgenommenen Insulinwerte nach Furosemidmedikation müssen mit Pankreasabnahmen von Leerversuchen verglichen werden.
Nr. 6,7,8,9 sind Tiere bei denen ohne vorherige Furosemidbehandlung ein Hauptversuch durchgeführt wurde, vor allem um Vergleichswerte für die im Pankreasvenenblut gemessene ILA zu besitzen.
Harnstoff, Glucose und Lactat werden in mg/100 ml (mg%), der Hämatokrit in %, das freie Insulin und die Gesamt-ILA (= freies und gebundenes Insulin) µE/ml angegeben.

In den Tabellen bedeuten
I = Werte im Femoralvenenblut vor Furosemidbelastung
II = Femoralvenenwerte nach Furosemidbelastung (bzw. ohne Belastung im Leerversuch)
III = Werte im Pankreasvenenblut nach Furosemidmedikation (bzw. ohne Saluretikumgabe im Leerversuch)

LEERVERSUCH Nr. 6 Gewicht 10,8 kg

	Fr. Ins.	Ges. ILA		Glucose		Lactat		Hämatokrit	Harnstoff
min.	III	II	III	II	III	II	III		
-	300	350	500	114	120	11,7	10,6	47	35
0	500	500	600	392	428	11,9	9,9		
5	500	500	600	289	305	13,3	10,7		
15	200	100	300	224	242	11,7	10,4		
30	180	100	250	180	202	11,9	12,8		
60	-	100	250	154	144	12,9	11,6		
90	-	-	250	107	137	14,5	11,8	47	33

Insulin: Die Ausgangswerte der Insulinkonzentrationen im Femoral- und Pankreasvenenblut sind überraschend hoch. Das Maximum der Insulinkonzentrationen bleibt über längere Zeit erhalten.

Glucose: Die Ausgangswerte sind über die Norm erhöht, dabei gibt die Glucosebelastung keinen Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage. (K: 1,99)

II = Femoralvenenwerte ; III = Pankreasvenenwerte

LEERVERSUCH Nr. 7 Gewicht 11,3 kg

	Fr. Ins.	Ges. ILA		Glucose		Lactat		Hämatokrit	Harnstoff
min.	III	II	III	II	III	II	III		
-	150	150	250	80	83	8,23	8,81	39	30
0	250	250	400	428	453	8,81	9,75		
5	400	350	500	363	367	8,34	9,16		
15		100		291	307	9,28	8,23		
30	200	100	250	262	266	8,81	7,99		
60		100	150	232	224	8,81	10,40		
90				211	196	6,23	6,46	43	28

Insulin: Die Insulinkonzentrationen im Femoral- und Pankreasvenenblut sind verhältnismäßig niedrig; das Maximum der Konzentrationen bleibt über längere Zeit erhalten.

Glucose: Die Glucoseassimilation ist normal (K : 1,42)

LEERVERSUCH Nr. 8 Gewicht 10,3 kg

	Fr. Ins.	Ges. ILA		Glucose		Lactat		Hämatokrit	Harnstoff
min.	III	II	III	II	III	II	III		
-	150	200	250	98	118	10,7	10,2	44	45
0	350	350	400	394	487	11,1	13,3		
5	500	450	600	347	358	13,2	11,1		
15	0	100	100	268	285	9,9	8,4		
30	150	100	300	231	242	10,2	8,8		
60	-	100	100	211	230	10,4	7,9		
90				202	233	13,5	8,2	43	45

Insulin: Das Maximum der Insulinkonzentrationen bleibt über längere Zeit erhalten. Im zentral abgenommenen Blut zeigt sich eine zweite Insulinaktivitätszunahme bei 30 Minuten.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist normal (K : 1,75)

LEERVERSUCH Nr. 9 Gewicht 9,8 kg

	Fr. Ins.	Ges. ILA		Glucose		Lactat		Hämatokrit	Harnstoff
min.	III	II	III	II	III	II	III		
-	150	200	350	75	79	9,64	8,46	50	35
0	350	200	350	-	334	11,10	13,26		
5	350	400	500	252	268	10,35	11,27		
15	500	200	600	221	211	10,21	13,42		
30	250	150	300	187	164	15,05	15,38		
60	-	150	200	172	176	17,62	14,92		
90				193	189	21,50	20,35	55	36

Insulin: Die Insulinkonzentrationen im zentral abgenommenen Blut sind über längere Zeit hoch und steigen zum Maximum bei 15 Minuten an.

Glucose: Die Glucoseassimilation ist normal (K: 1,70)

VERSUCH Nr. 14 Gewicht 10,6 kg

	Freies Insulin			Gesamt ILA			Glucose			Lactat			Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	I	II
-	0	20	0	120	110	220	61	86	96	9,2	11,0	11,0	24	51	37	38
0	150	50	500	280	200	700	215	285	360	11,2	16,5	17,3				
5	180	200	350	300	290	500	193	252	280	8,0	15,9	12,9				
15	100	50	20	250	200	220	153	229	248	7,3	13,6	14,3				
30							138	189	208	5,6	19,8	19,5				
60							112	157	159	5,9	20,2	15,7				
90							89	140	131	4,1	16,0	14,7	22	48	34	35

Insulin: Die gemessene Aktivität im Pankreasblut steigt auf die Glucosegabe stark an. Die peripher gemessenen Insulinspiegel verhalten sich im wesentlichen vor und nach Furosemidbelastung gleich.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist verschlechtert (K:1,36 - 1,08).

Harnstoff: Der Harnstoff ist deutlich erhöht.

Lactat: Die Lactatwerte sind gegenüber dem Vorversuch erhöht.

I = Werte vor Furosemidmedikation, II = Femoralvenenwerte nach Furosemidbelastung,
III = " nach " im Pankreasvenenblut

VERSUCH Nr. 18 Gewicht 10,4 kg

	Freies Insulin			Gesamt ILA			Glucose			Lactat			Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	I	II
-	0	0	200	150	170	400	67	100	117	20,5	20,5	17,5	40	50	42	45
0	220	150	400	360	300	600	348	380	349	14,5	18,0	12,9				
5	150	120	200	350	320	500	269	248	255	16,0	17,4	13,5				
15	0	0	0	30	20	150	186	195	216	13,4	16,1	13,1				
30				180	200		158	184	179	14,0	15,3	10,9				
60				40	70		152	174	150	20,5	14,0	8,5				
90							162	163	163	21,9	20,0	11,9	36	46	42,5	45

Insulin: Der Anstieg des Insulins auf die Glucosegabe im Pankreasveneblut erfolgt rasch. Die im peripheren Blut gemessenen Insulinaktivitäten verhalten sich im wesentichen unverändert. Der O - Minutenwert liegt nach der Belastung eventuell etwas tiefer.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist im Hauptversuch deutlich herabgesetzt (K: 2,09 - 1,38)

Harnstoff: Der Harnstoff ist nach Furosemidbelastung nicht wesentlich erhöht.

Lactat: Die Lactatwerte liegen bereits im Vorversuch hoch, sind aber im Hauptversuch nicht durchgehend erhöht.

VERSUCH Nr. 16 Gewicht 9,0 kg

	Freies Insulin		Gesamt ILA		Glucose		Lactat		Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
-	200	100	250	150	56	81	15,7	13,9	52	80,5	46	41,5
0	300	350	350	400	342	405	13,5	29,7				
5	120	450	250	500	277	288	14,3	30,0				
15			150	450	240	242	13,5	29,9				
30			80	350	189	212	14,9	28,4				
60			50		136	204	11,3	27,8				
90					125	174	10,8	35,4	54	93	40	41,5

Insulin: Die Insulinaktivität im Pankreasvenenblut wurde nicht gemessen. Während der Insulinspiegel im Vorversuch 0 - Minutenwert an gleichmäßig absinkt, steigt das freie Insulin im Hauptversuch bis zum 5 - Minutenwert noch erheblich an und beginnt erst dann langsam zu sinken. Der Anteil an gebundenem Insulin ist sowohl im Vorversuch als auch im Hauptversuch überraschend klein.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist im Vergleich nur wenig herabgesetzt (K: 1,52 - 1,20)

Harnstoff: Die Harnstoffwerte sind nach Furosemidbelastung außerordentlich stark erhöht.

Lactat: Die Lactatwerte sind im Hauptversuch außerordentlich stark erhöht.

VERSUCH Nr. 12 Gewicht 7,3 kg siehe Abbidung Seite 41

	freies Insulin		Gesamt IIA		Glucose		Lactat		Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
-	50	20	100	150	[illegible]	96	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
0	150	20	250	180	[illegible]	342	[illegible]	[illegible]				
5	70	70	200	220	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]				
15	0	120	180	320	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]				
30		20	[illegible]	200	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]				
60			80	200	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]				
90					[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Insulin: Die Insulinaktivitäten im Pankreasvenenblut wurden in diesem Versuch nicht gemessen; auch bei dem nicht laparatomierten Tier sind die untersuchten Stoffwechselgrößen wie bei den übrigen Versuchen verändert. Der Anstieg der ILA erfolgt langsamer, der Gipfel wird später erreicht, liegt aber nach der Belastung deutlich höher als im Vorversuch. Die Gesamtinsulinspiegel sind über den ganzen Versuch erhöht.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist nach Furosemidbelastung stark vermindert. (K: [illegible])

Harnstoff: Im Hauptversuch liegen die Werte über denen des Vorversuchs.

Lactat: Die Lactatwerte sind nach Belastung durchgehend erhöht.

VERSUCH Nr. 20 Gewicht 11,4 kg siehe Abbildung Seite 42

	Freies Insulin			Gesamt ILA			Glucose			Lactat			Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	I	II
-	100	0	0	250	250	300	62	62	61	13,5	8,8	9,8	42	47	43	40
0	350	20	150	450	280	350	264	275	375	12,6	10,2	9,6				
5	320	280	600	450	600	700	248	256	275	11,6	8,9	8,1				
15	100	70	600	310	500	700	196	220	246	11,6	11,0	7,3				
30				250	450		149	185	191	12,3	9,6	6,6				
60				200	350		118	156	162	10,8	11,6	7,3				
90							109	138	138	12,8	20,0	10,0	40	47	41	42

Insulin: Die Insulinaktivitäten steigen im Pankreasvenenblut stark aber etwas verzögert an. Dieser verzögerte Anstieg findet sich ebenfalls im peripheren Blut. Verglichen mit dem Vorversuch erfolgt der Anstieg später, erreicht aber , wenigstens bezüglich des Gesamtinsulins, einen höheren Gipfel. Die Gesamtinsulinspiegel bleiben über die ganze Versuchsdauer auf einem höheren Niveau.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist nach Furosemidbelastung deutlich herabgesetzt (K:2,01-1,31)

Harnstoff: Der Harnstoff ist nur unwesentlich verändert.

Lactat: Die Lactatwerte verhalten sich vor und nach Furosemidmedikation im wesentlichen gleich.

VERSUCH Nr. 22 Gewicht 11,2 kg

	Freies Insulin		Gesamt ILA		Glucose			Lactat			Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	I	II	I	II	III	I	II	III	I	II	I	II
-	0	100	280	380	87	88	88	10,6	16,1	21,0	31,5	95	42	43
0	150	200	600	450	417	334	386	14,0	16,5	16,4				
5	100	250	450	500	358	265	304	10,1	18,1	15,7				
15	0	0		200	254	225	228	10,6	14,8	16,8				
30					218	203	200	10,6	17,0	16,3				
60					169	207	217	9,6	16,6	16,8				
90					150	281	244	8,7	18,8	17,3	29	98	41,5	45

Insulin: Der Anstieg der im peripheren Blut gemessenen Insulinaktivität erfolgt nach Furosemidmedikation verzögert. Die freie ILA erreicht im Hauptversuch über längere Zeit höhere Werte.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist im Hauptversuch herabgesetzt. (K: 1,73 - 1,03)

Harnstoff: Die Harnstoffwerte liegen nach Furosemidbelastung um vieles höher.

Lactat: Die Werte sind im Hauptversuch durchgehend erhöht.

VERSUCH Nr. 15 Gewicht 14,3 kg

	Freies Insulin			Gesamt ILA			Glucose			Lactat			Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	I	II
-	0	0	0	200	20	400	68	84	61	11,7	14,9	21,3	50	47	43	40
0	80	100	350	320	200	500	320	395	393	10,2	15,3	15,9				
5	-	100	550	400	250	700	255	242	224	11,4	16,9	16,8				
15	0	0	100	450	220	100	191	192	183	11,2	16,4	16,8				
30				100	100		121	158	152	12,2	13,7	15,4				
60							66	127	119	14,4	13,6	15,9				
90							72	120	114	12,2	10,8	15,3	55	43	45	42

Insulin: Die Insuliaktivität im Pankreasvenenblut steigt rasch an. Die freie und gebundene Insulinaktitität scheinen auf die Furosemidmedikation verschieden zu reagieren. Die Gesamtinsulinwerte im Vorversuch steigen langsam an; im Gegensatz zur freien ILA , die nach Furosemidmedikation eher gesteigertist,liegen sie im Hauptversuch deutlich tiefer.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist erheblich herabgesetzt (K: 3,02 - 1,73).

Harnstoff: Die Harnstoffwerte sind nur geringfügig beeinträchtigt.

Lactat: Die Lactatwerte liegen im Hauptversuch regelmäßig über denen des Vorversuches.

VERSUCH Nr.24 Gewicht 11,4 kg

	Freies Insulin			Gesamt ILA			Glucose			Lactat			Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	I	II
-	250	50	250	600	350	400	101	130	136	7,4	10,9	13,5	40	27	40	42
0	180	100	450	500	280	550	348	430	481	6,9	14,5	10,4				
5	180	0	450	500	280	550	305	351	398	7,2	16,5	11,4				
15		0	70			180	248	321	340	6,2	17,4	15,5				
30							220	285	307	6,4	19,8	15,9				
60							193	293	310	19,7	18,2	14,0				
90							180	244	280	7,0	26,0	23,8	36,5	33	40	42

Insulin: Die im Pankreasvenenblut gemessene Insulinaktivität steigt auf den Glucosereiz zwar an, erreicht aber niedrigere Werte als sonst. Die im Vorversuch gemessenen Aktivitäten fallen - Femoralvenenblut - auf die Glucosegabe ab. Im Hauptversuch erfolgt kein wesentlicher Anstieg, alle Werte liegen unter den vor Furosemidbelastung gemessenen. Das Verhalten der Insulinwerte überrascht.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist nach Furosemidbelastung stark herabgesetzt (K:1,31- 0,84)

Harnstoff: Der Harnstoff ist im Hauptversuch leicht erniedrigt.

Lactat: Die Lactatspiegel im Hauptversuch sind im Verhältnis zu den Werten vor Furosemidbelastung deutlich erhöht.

VERSUCH Nr. 19 Gewicht 9,4 kg

	Freies Insulin			Gesamt ILA			Glucose			Lactat			Harnstoff		Hämatokrit	
min.	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	I	II
-	180	100	100	300	150	-	75	98	114	14,5	27,0	25,2	47	73	40	41
0	200	200	300	400	350	350	298	358	381	13,6	31,0	26,4				
5	180	100	450	300	200	500	289	293	341	14,2	32,2	28,3				
15	-	120	220	300	-	280	246	270	281	13,5	37,4	27,9				
30							204	254	272	27,6	35,6	32,6				
60							174	236	250	35,8	42,5	32,2				
90							167	235	263	37,1	46,1	41,1	52	83	40	37

Insulin: Sowohl die im Pankreasvenenblut wie auch die in der Peripherie gemessenen Insulinaktivitäten reichen nicht aus eine Wirkung des Saluretikums genauer zu veranschaulichen. Die Werte im Hauptversuch liegen im Verhältnis zu den ILA-werten vor Furosemidmedikation aber wohl tiefer.

Glucose: Die Glucosetoleranz ist sehr stark herabgesetzt (K: 1,35 - 0,49)

Harnstoff Die Harnstoffwerte sind stark erhöht.

Lactat: Die Lactatkonzentrationen liegen schon gegen Ende des Vorversuches außerordentlich hoch und sind nach Furosemidmedikation noch weiter stark angestiegen.

VERSUCH Nr. 30 (Kaliumsubstitution) Gewicht 12,0 kg

	Glucose		Lactat		Hämatokrit	
min.	I	II	I	II	I	II
-	76	72	8,23	19,15	48	58
0	314	339	10,10	13,98		
5	237	304	7,64	15,05		
15	172	230	9,98	16,81		
30	132	181	10,10	15,62		
60	103	144	7,87	16,47		
90	104	123	6,57	13,52	46	54

Kaliumsubstitution: An 2 Tagen bekamen die Hunde 0,04 mval/kg Körpergewicht intravenös verabreicht.

Insulin: Die Insulinaktivitäten wurden nicht gemessen.

Glucose: Die Glucoseassimilation blieb trotz der Furosemidgabe unbeeinträchtigt. (K: 2,30 - 2,30)

Lactat: Die Lactatwerte sind nach Furosemidmedikation durchgehend erhöht.

VERSUCH Nr. 33 (Kaliumsubstitution) Gewicht 11,7 kg

	Glucose		Lactat		Hämatokrit	
min.	I	II	I	II	I	II
-	122	124	5,75	11,62	32	30
0	336	320	5,87	15,05		
5	244	245	6,69	18,33		
15	167	184	8,23	17,87		
30	134	143	8,10	17,05		
60	120	126	5,15	14,47		
90	134	143	4,23	13,62	31	33

Kaliumsubstitution: An 2 Tagen bekamen die Hunde 0,04 mval Kalium pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht.

Insulin: Die Insulinaktivitäten wurden nicht gemessen.

Glucose: Die Glucoseassimilation blieb trotz der Furosemidgabe unbeeinträchtigt. (K: 2,04 - 2,04)

Lactat: Die Lactatwerte sind nach der Furosemidbelastung durchgehend stark erhöht.

Hämodynamische Größen

Versuch Nr. 10 Gewicht 25,5 kg

Hämatokrit	I	II
A	49	51
E	49	52

Zeit	RR	HMV	FLOW	Zeit	Glucose		
				Glucose	III	II	I
-	175	2880	68				
Furosemidgabe*							
8	170		52				
15	160		68				
30	185		62				
55	160	4570	62	-	81	96	101
60	155		62				
Glucosegabe							
65	155		73	0	272	447	415
70	155	3070	73	5	315	360	350
75	158		68	10	290	282	206
80	158		71	15	206	254	194
85	160	2827	73	20	196	243	128
95	160		73	30	184	203	85
110	152	3170	73	45	151	160	76
125	140		78	60		134	85

*) 2 mg Furosemid/kg

Bewertung von Versuch Nr. 10

Glucose: Die Glucosetoleranz ist im Hauptversuch wie gewöhnlich verschlechtert, in diesem Fall sogar besonders deutlich.

Hämodynamische Größen: Der leicht hypertonische Hund reagiert auf die Furosemidgabe mit einem Blutdruckabfall. Der Gesamtblutdurchfluß in der Pankreasvene nimmt akut um etwa 20% ab und steigt im Verlauf von 7 min. wieder auf seine Norm an. Von da an ist keinerlei Verminderung des Gesamtblutdurchflusses (blood-flow) festzustellen, obwohl der Blutdruck weiter absinkt, wobei das Herzminutenvolumen vorübergehend ansteigt.

B. Tabellen

Die in den Tabellen aufgeführten Reaktionsgrößen sind im methodischen Teil der Arbeit abgeleitet und erläutert.

Zur prozentualen Aussage einer Veränderung der Reaktionsgrößen wird das Resultat des Hauptversuchs in Prozent der Ergebnisse des Vorversuchs angegeben.

K I und K II geben eine Aussage über die Abnahme der Glucosekonzentration im Blut innerhalb eines bestimmten Zeitabschnitts (Glucoseassimilation) vor (I) und nach (II) Furosemidbelastung.

M I und M II bezeichnen die Menge der Glucose (in mg), die pro Kilogramm Körpergewicht und Minute innerhalb eines Zeitintervalls von 30 Minuten vor (I) und nach (II) Furosemidbelastung assimiliert wird.

1. Glucoseassimilationskonstanten der nicht belasteten Versuchstiere (Glucosewerte aus der Femoralvene)

Hund Nr.	K I	M I
6	1,99	11,7
7	1,42	7,5
8	1,75	9,3
9	1,70	9,7

2. Veränderung der Glucoseassimilation unter Furosemid-medikation (Glucosewerte aus der Femoralvene im Vor- und Hauptversuch)

Hund Nr.	K I	K II	K II/KI %	M I	M II	M II/MI %
14	1,26	1,08	80	8,2	7,2	88
18	2,09	1,38	66	10,3	9,3	90
16	1,52	1,20	79	7,5	7,0	93
12	2,66	1,64	62	12,4	10,0	81
20	2,01	1,31	65	9,7	6,8	70
22	1,73	1,03	60	8,8	6,4	72
15	3,02	1,73	57	13,0	10,1	78
24	1,31	0,84	64	9,2	5,8	63
19	1,35	0,49	36	7,3	3,8	52
10	4,98	1,67	34	17,0	8,8	52

3. Glucoseassimilation unter Furosemidmedikation bei mit Kalium substituierten Hunden (Glucosewerte aus der Femoralvene im Vor- und Hauptversuch)

Hund Nr.	K I	K II	K II/KI %	M I	M II	M II/MI %
30	2,30	2,30	100	12,0	9,5	79
33	2,04	2,04	100	14,8	15,0	101

4. Vergleich des Insulinanstiegs m unter Furosemid-belastung (in der Femoralvene, m I = vor, m II = nach Furosemidmedikation)(freies Insulin)

Hund Nr.	m I	m II	m II/ m I %
14	1,5	0,9	60
18	2,2	1,5	68
16	1,0	2,5	250
12	1,0	0,25	25
20	2,5	1,4	56
22	1,5	1,0	66
15	0,8	1,0	120

m = Steigung zwischen Anfangsmeßwert und höchstem Wert der gemessenen Insulinaktivitäten in der graphischen Darstellung.

5. Reaktionsvermögen der Inselzellen auf den akuten Glucosereiz (Pankreasvenenwerte, m I = ohne und m II = nach Furosemidmedikation)(freies Insulin)

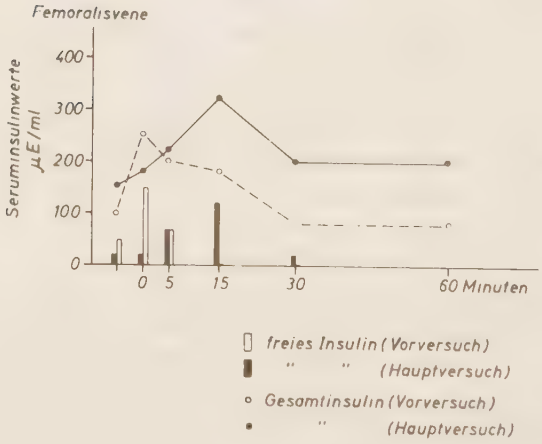
Hund Nr.	m I	Hund Nr.	m II
6	2,0	14	5,0
7	1,25	18	2,0
8	1,75	20	3,0
9	2,0	15	3,5

m = siehe unter Tabelle 4

6. Vergleich der freien Insulinaktivitäten in der Pankreasvene bei unbehandelten (F I) und behandelten (F II) Hunden, planimetrisch ausgewertet. Zeitraum: 5 Minuten vor der Glucosegabe (O-W.) bis 15 Minuten danach. (Planimetrische Zahlengröße F).

Hund Nr.	F I	Hund Nr.	F II
6	16,0	14	10,25
7	12,25	18	8,0
8	11,75	20	20,0
9	14,5	15	12,0

Verhalten der Seruminsulinwerte und der Glucoseassimilation nach i.v. Glucosebelastung (0,5g/kg Körpergewicht). Bestimmungen vor und nach oraler und i.v. Verabreichung von 3mg Furosemid i.v. und 20mg per os/kg Körpergewicht innerhalb von 3 Tagen.



K-Wert = Glucoseassimilationskoeffizient
K-Wert Vorversuch 2,66
K-Wert Hauptversuch 1,64

Abbildung 1

VERSUCH Nr. 12 Bewertung siehe Seite 27

Verhalten der Seruminsulinwerte und der Glucoseassimilation nach i.v. Glucosebelastung (0,5g/kg Körpergewicht). Bestimmungen vor und nach oraler und i.v. Verabreichung von 3g Furosemid i.v. und 20mg per os/kg Körpergewicht innerhalb von 3 Tagen.

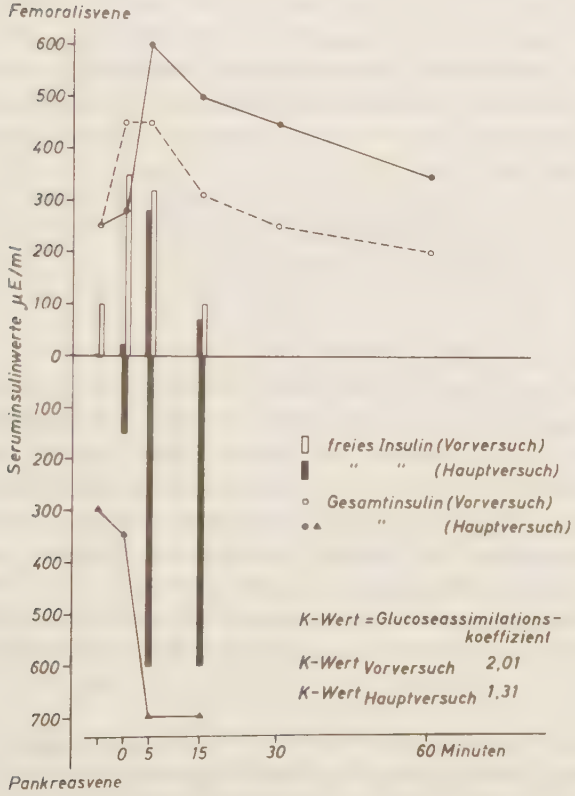


Abbildung 2

VERSUCH Nr. 20 Bewertung siehe Seite 28

IV. DISKUSSION

A. Besprechung des vorliegenden Schrifttums

Kurze Zeit, nachdem die Saluretika aus der Gruppe der Thiazide in den Handel gekommen waren, wies Wilkins (61) auf eine bis dahin unbekannte Nebenwirkung der Thiazid-diuretika im Sinne einer Verschlechterung eines Diabetes hin. Seither ist diese unerwünschte Nebenwirkung beim latenten und manifesten Diabetiker und bei Personen, bei denen nichts an eine diabetische Stoffwechsellage denken ließ, von vielen Autoren bestätigt worden (4, 14, 20, 23, 28, 29, 30, 40, 43, 45, 47, 49, 50, 52, 55, 60, 61, 68, 71).

Ein anderes Präparat aus der Reihe der Thiazide, das blutdruckwirksame Diazoxid, das nicht Natrium ausschwemmend, sondern eher im Sinne einer Retention wirkt, zeigte vor allem in Kombination mit saluretischen Thiaziden diese Nebenwirkung ebenfalls (10, 33) und zwar in noch stärkerem Maß; im Experiment ist dieser Effekt stets reproduzierbar (56). Auch nach anderen, chemisch nicht zu den Thiaziden gehörenden Saluretika, sind Diabetesmanifestationen und Verschlechterungen beschrieben worden - Quinethazon (Aquamox) (5), Chlorthalidon (Hygroton) (2, 44, 48).

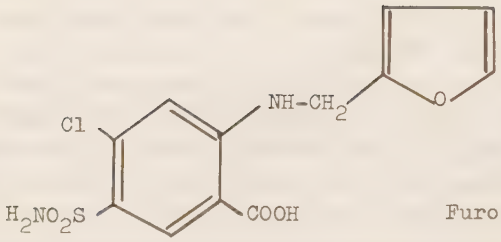
Wolff beschrieb eine derartige Stoffwechselstörung bei 30 % aller mit Thiaziden behandelten Hypertoniker (43). Es lag nahe, anzunehmen, daß eine Praedisposition - latenter Diabetes, Praediabetes - vorhanden sein müsse (5, 20, 29, 48), aber auch bei Personen ohne erkennbare Anzeichen auf einen Praediabetes wurden Verschlechterungen

der Glucosetoleranz (68) und Diabetesmanifestationen (10, 59, 64, 68) beobachtet. Da es unmöglich ist, jeden Praediabetiker wegen fehlender geeigneter Untersuchungsmöglichkeiten als solchen zu erkennen, sprechen diese Beobachtungen nicht unbedingt gegen die Forderung einer Praedisposition. Da aber auch im Experiment ein Diabetes erzeugt werden kann und Diazoxid zusammen mit saluretisch wirksamen Thiaziden bei jedem Tier die Stoffwechsellage im diabetischen Sinne verschlechtert (56), kommen Zweifel auf, ob eine solche Praedisposition immer notwendig ist.

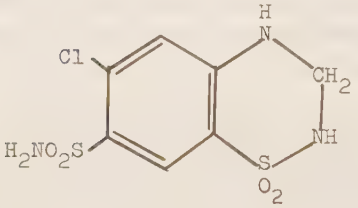
Am häufigsten kommt es bei mit Diät allein oder mit Diät und Sulfonylharnstoffen behandelten Altersdiabetikern zu einer Verschlechterung des Diabetes (39). Aber auch bei mit Insulin behandelten Diabetikern sind Aggravationen beschrieben worden (14, 20, 22, 49). Der ausgelöste Diabetes ist meist leichter Natur ohne Acidose und geht nach Absetzen der Medikation oft zurück. Schwerere Komplikationen wie Ketoazidose (55), Praecoma(28), Coma (40, 50) und hyperosmolares Coma (59) sind nur verhältnismäßig selten berichtet worden. Ohne Zweifel können aber auch irreversible Schädigungen hervorgerufen werden, sodaß vor einer allzu häufigen Anwendung der Thiazide von verschiedener Seite gewarnt wurde. Morét (40) geht bis zu der Forderung, bei jedem Patienten, der sich als Praediabetiker ausweist, von einer Thiazidmedikation abzusehen.

Furosemid:

Umso interessanter erschien ein neues Saluretikum, Furosemid / 4-Chlor-N(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure/ ,das 1963 zur therapeutischen Anwendung kam.



Furosemid



Hydrochlorothiazid

Furosemid ist (siehe Formel) in seiner chemischen Konstitution im wesentlichen ein Analoges der Thiazide (31, 58). Der Thiazidring ist durch eine Furfurylgruppe ersetzt. Es hemmt die Carboanhydratase in therapeutischen Dosen nicht (26, 27). Es hemmt die Natriumrückresorption im proximalen und distalen Tubulus. Außerdem beeinflußt es wahrscheinlich die Rückresorption im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife (31, 58). Ein extrarenaler Ansatzpunkt wird ebenfalls diskutiert (17).

Vom Hersteller wird vor allem der günstige Na/K Quotient betont. Während die Natriumausscheidung mit steigender Furosemiddosis exponentiell zunimmt, steigt die Kaliumelimination nur linear an (27). Trotzdem ist auch nach längerer Furosemidmedikation eine Hypokaliämie zu befürchten (27, 31). Ein Anstieg der Serumharnsäure und

des Serumharnstoffes wurden häufig beobachtet (26, 63, 69). In einem Fall kam es zur Auslösung einer Gicht (58). In diesen Nebenwirkungen unterscheidet sich Furosemid also nicht wesentlich von seinen Thiazidanalogen.

Die Wirkung von Furosemid auf den Kohlenhydratstoffwechsel wurde von verschiedenen Autoren geprüft. Zahnd (70) fand bei latenten Diabetikern, denen über zehn Tage 50 mg Furosemid gegeben wurde, keine Veränderung der Glucoseassimilation nach i.v. Glucosebelastung. Goldner und Bleicher (21) berichteten bei zwei von dreizehn stoffwechselgesunden Personen, die zwei Wochen lang mit Furosemid (2 mal 50 mg/die) behandelt wurden, von einer mäßig verschlechterten oralen Glucosetoleranz. Königstein (30) fand bei fünf von elf adipösen Patienten im Laufe einer Abmagerungskur eine deutliche Toleranzverschlechterung mit Furosemid (20 mg/die) (orale Glucosetoleranz). Mustala (42) berichtet bei zwei von sechs latenten Diabetikern von einer leichten Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels. In einer Gruppe von fünf gesunden Personen (ohne pathologische Glucosetoleranz und diabetische Familienanamnese) zeigte eine nach Furosemidmedikation eine eindeutig verschlechterte orale Glucosetoleranz mit Glycosurie. Die Glucoseassimilation normalisierte sich erst nach zwei Monaten. Formanek (16), der die Wirkung von Furosemid auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Tierexperiment untersuchte und mit Dihydrochlorothiazid verglich, stellte an Hand von Glucosetoleranztest und Insulinbelastung keinen qualitativen Unterschied der beiden Saluretika fest. Die verschlechternde Wirkung war bei Furosemid allerdings weniger ausgeprägt.

Obwohl also offensichtlich auch Furosemid den Kohlenhydratstoffwechsel verschlechtern kann, ist in der Literatur noch kein Fall einer Diabetesmanifestation oder Verschlechterung beschrieben. Furosemid wurde sogar bei Patienten, bei denen es unter Thiazidmedikation zu einer Entgleisung des Diabetes gekommen war, mit Erfolg angewendet (30). Nur Hutcheon (26) berichtet vom einem mit Diät eingestellten Diabetiker, bei dem es unter Furosemid zu einem Ansteigen des Nüchternblutzuckers von 128 auf 163 mg % kam.

Daß dieses Saluretikum den Kohlenhydratstoffwechsel bei stoffwechselgesunden Personen im akuten Versuch beeinflussen kann, einen manifesten Diabetes aber nicht zu verschlechtern scheint, überrascht, läßt sich aber wie folgt verständlich machen.

1. Furosemid ist den Thiaziddiuretika in seiner Wirkung auf die Salurese überlegen; eventuell genügen schon geringere Gaben zum therapeutischen Erfolg. Furosemid wird im allgemeinen in einer kleineren Dosis, über einen kürzeren Zeitraum und nur jeden zweiten Tag verabreicht werden.

2. Die Wirkungs- und Verweildauer von Furosemid ist kürzer als die aller Thiaziddiuretika. Die Furosemidwirkung auf die Salurese hört wenige Stunden nach i.v. und peroraler Applikation auf. Die saluretische Wirkung der Thiazide hält wesentlich länger an. Die Halbwertzeit von Furosemid beträgt bei i.v. Gabe 12 - 15 Minuten (34) und bei oraler Gabe 4,3 Stunden (34) - eventuell auch auf Grund seiner geringen Lipoidlöslichkeit. Es kann daher nicht zu einer Dauerwirkung von Furosemid auf den intermediären Stoffwechsel kommen.

Auf Grund der Bedeutung der Saluretika in der modernen Therapie und in der Hoffnung, Hinweise auf die Pathophysiologie des Diabetes zu finden, sind von vielen Seiten Versuche unternommen worden, den Mechanismus, über den diese Substanzen auf den intermediären Stoffwechsel wirken, zu erklären. Da Untersuchungen mit Furosemid bisher weitgehend fehlen, wird im folgenden auch auf Beobachtungen mit Thiaziden, die zum Verständnis der Furosemidwirkung nützlich und notwendig sind, Bezug genommen werden.

Von einigen Autoren wurden die bei Thiazidmedikation häufig beobachteten Nebenwirkungen der Hyperuricämie und Hypokaliämie als Ursache der beschriebenen Stoffwechselstörung angesehen.

1. Direkte und indirekte("Alloxaneffekt") toxische Wirkung

Da Schädigungen des exokrinen Pankreas nachgewiesen worden waren (nekrotisierende Pankreatitis (51), Serumamylaseanstieg und Pankreatitis bei Mäusen in 7,1 % (7)), war eine toxische Schädigung des endokrinen Inselapparates postuliert worden. Histologische Veränderungen der Langerhans'schen Inseln konnten aber weder nach Furosemid (30, 57) noch nach Thiaziddiuretika und Diazoxid (4, 7, 11, 66) - bei einem Vielfachen der therapeutischen Dosis - nachgewiesen werden. Nur chronische Gaben von Diazoxid scheinen zu einer Degranulation der ß - Zellen führen zu können (67), die aber ebensogut eine Erschöpfung des Pankreas zur Ursache haben kann.

Neben einer direkten toxischen Wirkung der Thiazide wurde auch eine indirekte toxische Wirkung, bedingt durch den häufig beobachteten Anstieg der Serumharnsäure, diskutiert. Diese Annahme lag nahe, da die

Harnsäure dem Alloxan nahe verwandt ist und auch in dieses umgewandelt werden kann. Es ist seit langem bekannt, daß die Diabetesmorbidität bei Gichtikern über der von Normalpersonen liegt. Im Tierexperiment (Mäuse) ließ sich durch ein Anheben des Harnsäurespiegels im Blut ein Diabetes erzeugen. Schwab (50) beschrieb einen Fall, bei dem es nach Chlorothiazid zum Harnsäureanstieg, zur Gicht und kurz darauf zur Hyperglykämie und zum Coma diabeticum kam. Dieser sogenannte Alloxaneffekt wurde aber inzwischen von verschiedenen Autoren in Frage gestellt, da es auch ohne Harnsäureanstieg zur Hyperglykämie kommen kann (2,5). Auch Beobachtungen von Runyan (45) sprechen gegen einen direkten Zusammenhang. Er beschreibt,daß sich die Verschlechterung des Tolbutamidtestes durch Thiazide mit Acetylsalicylsäure verhindern läßt, die Hyperurikämie dagegen nicht. Neuere Ergebnisse von Chazan (4) zeigten, daß der Glutathionspiegel im Blut bei sieben von acht Patienten nach Hydrochlorothiazidbehandlung abgesunken war, die Harnsäure war nicht erhöht. Bekanntlich kann der "Alloxaneffekt" der Harnsäure durch einen Mangel an schwefelhaltigen Substanzen im Organismus verstärkt werden.

Ein toxischer Angriff der Saluretika an der ß - Zelle kann die diskutierte Stoffwechselstörung nicht befriedigend erklären und erscheint nicht zuletzt wegen der häufig reversiblen Natur dieser Verschlechterung unwahrscheinlich. Bei irreversiblen Veränderungen nach langer Medikation - insbesondere von Diazoxid - (68) könnte der obendiskutierte Mechanismus eine Rolle spielen.

2. Hypokaliämie(oder Elektrolytveränderungen)

Die Hypokaliämie machten als erste Reutter und Labhart(44) für die Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels verantwortlich. Diese Behauptung wurde experimentell

gestützt. Sagild (46) entzog gesunden Versuchspersonen mit Jonenaustauschern Kalium. Es kam zur Verschlechterung der Glucoseassimilation; ein Verhältnis zwischen Kaliumabnahme und Verschlechterung der i.v. Glucosetoleranz bestand nicht. Obwohl Kaliumentzug den Kohlenhydratstoffwechsel verschlechtern kann, erscheint es fraglich, ob so der Mechanismus der durch Saluretika bedingten Hyperglykämie zu erklären ist. Es fällt auf, daß es auch bei deutlicher Hyperkaliämie oft nicht zum Ansteigen des Blutzuckers kommt und beim Auftreten einer Hyperglykämie nicht gleichzeitig ein Kaliummangel vorliegen muß (2, 15, 52). Eine Kaliumsubstitution konnte die beschriebene Nebenwirkung der Thiazide nicht immer verhindern (13, 60). Bei diesen Untersuchungen wurde aber nie das Gesamtkalium, sondern immer nur der Blutkaliumspiegel bestimmt. Dieser läßt aber über die wahren Kaliumverhältnisse im Organismus nur eine relativ vage Aussage zu. Gleichzeitige Gabe von Glucose und Thiazid führt zur Verschlechterung der Glucosetoleranz, bevor es zu einem größeren Kaliumverlust kommen kann (29). Diazoxid, das offensichtlich nicht zu einer Kaliumverarmung des Organismus führt, übertrifft in seiner Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel alle anderen Thiazide. So überrascht es, daß auch die Diazoxidhyperglykämie durch Kaliumentzug und Kaliumsubstitution beeinflußt werden kann - Diazoxid wurde allerdings meist in Kombination mit einem saluretisch wirksamen Thiazid gegeben. Diazoxiddosen, die am normalen Tier noch keine Hyperglykämie verursachen, führen am kaliumarmen Tier zum Blutzuckeranstieg (32). Die Diazoxidhyperglykämie kann durch Gabe von allerdings sehr großen Mengen an Kalium (750 mval) im Tierexperiment (Ratten) abgeschwächt werden (32, 67). Eine Dosis von 200 mval Kalium am Menschen veränderte den Blutzuckeranstieg nach Diazoxid nicht (13). Möglicherweise wirkt auch dieses

blutdruckwirksame Thiazid auf die Elektrolytverhältnisse im Organismus ein. Wenn es auch nicht zu einer vermehrten Kaliumausscheidung führt, so vielleicht zu Elektrolytverschiebungen im Gewebe oder in der Zelle (21). Durch diese veränderten Ionenkonzentrationen könnte die Zellpermeabilität für Glucose oder die Sensibilität der sympathischen Nervenendigungen und ß - Rezeptoren (32, 56) verändert sein.

Auch Hyponatriämie und Hypochlorämie sollen zur Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels führen können.

Ganz allgemein kann für die Stoffwechselverschlechterung eine Wirkung der Saluretika auf das Pankreas oder ein extrapankreatischer Mechanismus verantwortlich gemacht werden.

A. EXTRAPANKREATISCHER ANSATZPUNKT DER SALURETIKA

I. Befunde, die gegen eine primäre Beteiligung des Pankreas sprechen

II. Möglichkeiten einer extrapankreatischen Wirkung der Saluretika

1. Hormonelle Insulinantagonisten

a) Hormone der Schilddrüse
b) " " Hypophyse
c) " " Nebennierenrinde
d) " des Nebennierenmarks

2. Wirkung der Saluretika auf das zirkulierende Insulin

a) Antikörper
b) beschleunigter Insulinabbau, Ausscheidung
c) Interferenz der Saluretika mit Insulin (in vitro)
d) Insulinbindung an Eiweißkörper

B. WIRKUNG DER SALURETIKA AUF DIE INSULININKRETION

EXTRAPANKREATISCHER ANSATZPUNKT

Folgende Überlegungen sprechen dafür, die beschriebene Stoffwechselstörung in dieser Weise zu erklären.

a) Bei alloxandiabetischen Mäusen und sorgfältig depankreatektomierten Hunden führt Diazoxid zu einem weiteren Blutzuckeranstieg. Zur Thiazidhyperglykämie ist also Pankreasgewebe nicht unbedingt erforderlich (56). Auch diese Zusatzhyperglykämie kann wie der beim normalen Tier durch Saluretika bedingte Blutzuckeranstieg merkwürdigerweise durch Gabe von Tolbutamid aufgehoben werden - der Autor diskutiert einen durch Tolbutamid beschleunigten Katecholaminstoffwechsel und eine verminderte Leberglykogenolyse (56).

b) Diazoxid wurde erfolgreich bei der Behandlung von hypoglykämischen Zuständen (Inselzelladenom, -carzinom) angewandt (11, 12, 13, 21, 22, 36, 38). Dabei blieben trotz vollständiger Normalisierung des Blutzuckers die Insulinspiegel bei zwei Patienten unverändert hoch (12, 21). Gemessen wurde die "Insulin-like Activity" (ILA) und bei dem anderen Patienten das "Immuno radioactive Insulin" (IRI). - Während die ILA nur eine Aussage über die Aktivität des Insulins zuläßt, entspricht die IRI auch mengenmäßig einer vorhandenen Insulinkonzentration .- Bei einem anderen Patienten verbesserte sich erst die Glucoseutilisation in der Peripherie, erst später begann der Plasmainsulinspiegel zu fallen(38). Bei anderen Patienten mit Inselzelladenomen fielen die Plasmainsulinspiegel nach Diazoxidmedikation ab; trotzdem scheint Diazoxid den Blutzuckerspiegel senken zu können, ohne daß die Insulininkretion (gemessen an der ILA und IRI) verändert sein muß.

c) Die Wirkung der Saluretika auf das entartete Pankreas mag mit seinem Einfluß auf die gesunde ß - Zelle nicht

zu vergleichen sein. Aber auch am gesunden Menschen und im Tierexperiment war trotz thiazidbedingtem Blutzuckeranstieg manchmal keine signifikante Abnahme des Plasmainsulinspiegels festzustellen (4, 32),trotz eines Blutzuckeranstieges bis auf 580 mg % (66). Goldner (21) berichtet von Patienten, bei denen nach Diazoxidmedikationen die Glucosetoleranz in allen Fällen stark herabgesetzt war. Trotzdem lagen die Insulinwerte (IRI) deutlich höher als vor der Medikation. Ebenfalls eine Erhöhung des Plasmainsulinspiegels, wenn auch weniger ausgeprägt, fand sich bei den zwei von dreizehn Personen, die nach Furosemidmedikation eine Verschlechterung der Glucosetoleranz gezeigt hatten. Daß die Glucoseassimilation trotz erhöhtem Plasmainsulinspiegelnach der Saluretikamedikation herabgesetzt ist, ließse sich durch ein Mehrangebot an Glucose, einen erschwerten Angriff des Insulinmoleküls im peripheren Gewebe oder über einen im Serum mit dem Insulinmolekül interferierenden Antagonisten erklären.

d) Injektion von kristallinem Insulin führt zum Blutzuckerabfall (Insulinbelastungsversuch). Der Blutzuckerabfall, bedingt durch das exogene Insulin,erfolgte nach Saluretikamedikation verlangsamt (9, 16, 40) oder auch nicht verändert (4). Diazoxid schien die Insulinbelastung nicht zu verschlechtern. Diese Befunde sind nicht zuletzt auf Grund folgender Überlegung problematisch. Bei der Applikation von exogenem Insulin, das in seiner Konzentration bekannt ist, wird nicht nur dieses sondern auch das im Organismus vorhandene endogene Insulin (das durch die Saluretikamedikation erhöht oder erniedrigt sein könnte) blutzuckersenkend wirken.

e) Die freien Fettsäuren sind nach Saluretikamedikation nur geringfügig verändert, nur bei hohen Dosen kann ein

anstieg erfolgen (12, 62). Da zum Aufbau der Fette aus den freien Fettsäuren Insulin notwendig ist, kann aus normalen Fettsäurewerten, wenigstens im Fettgewebe auf eine ausreichende Insulinaktivität geschlossen werden.

f) Field (15), Borondy und Weller (60) inkubierten epididymales Fettgewebe von mit Thiazid behandelten Ratten mit kristallinem Insulin in physiologischen Konzentrationen. Die glucosemetabolisierende Wirkung des kristallinen Insulins lag niedriger als mit Fettgewebe von unbehandelten Tieren. Eine verminderte Ansprechbarkeit des Fettgewebes auf Insulin kann z.B. bei Diabetikern, bei denen die Insulinfreisetzung limitiert ist, zu einer Verschlechterung der Kohlenhydratstoffwechsellage führen. Ähnliche Befunde konnten am Rattendiaphragma nicht erhoben werden.

1. Es lag nahe, an eine Verschlechterung des Stoffwechsels durch eine erhöhte Ausschüttung insulinantagonistischer Hormone zu denken.

a) Schilddrüse: Eine Beteiligung der Schilddrüse konnte ausgeschlossen werden, da sich die im Experiment durch Diazoxid verursachte Hyperglykämie durch Gabe von Propylthiouracil nicht beeinflussen ließ (56).

b) Hypophyse: Hormone des Hypophysenvorderlappens können einen Diabetes auslösen und verschlechtern. Auch sie spielen wohl bei der hier diskutierten Stoffwechselstörung keine wesentliche Rolle. Befunde, die zuerst für eine Beteiligung der Hypophyse sprachen, konnten entkräftet werden. Bei hypophysektomierten Tieren kommt es nach Gabe von Diazoxid nicht mehr zum erwarteten Blutzuckeranstieg (56, 65, 67) oder nur mehr zu einer relativ geringen Hyperglykämie (32). Bei diesen Tieren kommt es

durch den Eingriff zur Auszehrung. Zwingt man die Tiere Nahrung aufzunehmen, entspricht die Blutzuckerreaktion der hypophysektomierten Tiere normalen Kontrollen (56).

c) Nebennierenrinde: Eine vermehrte Ausschüttung von Glucocorticosteroiden, deren Fähigkeit einen Diabetes zu verschlechtern bekannt ist, ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Die 17-Hydroxysteroide im Urin (4, 62) und der Corticoidspiegel im Plasma (44, 47) waren nicht erhöht. Nur im Tierexperiment führten hohe Dosen Diazoxid (200 mg pro kg per os, Ratten) zu einem signifikanten Anstieg der Corticosteroide (fünf Stunden nach der Medikation (32).

Die insulinantagonistischen Hormone der Schilddrüse, Hypophyse und Nebennierenrinde verhalten sich unauffällig; eine Stimulierung dieser Hormone kann für die beschriebene Stoffwechselstörung nicht verantwortlich gemacht werden.

d) Nebennierenmark (Blutkatecholamine): Die hauptsächlich von amerikanischen Autoren vertretene Auffassung, eine Stimulierung der Blutkatecholaminwirkung für die Thiazidhyperglykämie verantwortlich zu machen, ist die am ehesten vertretbare Erklärung eines extrapankreatischen Mechanismus. Sie wurde durch experimentelle Untersuchungen gestützt und erklärt einen Teil auch der Befunde anderer Autoren.

Die hyperglykämische Wirkung von Diazoxid war bei adrenalektomierten Tieren abgeschwächt (Vergleich mit adrenalektomierten Kontrollen (32, 56, 67). Wurden die Tiere nach der Adrenalektomie allerdings mit Cortisol substituiert, blieb die Hyperglykämie erhalten - eventuell da die Corticosteroide zur Erhaltung des Glykogendepots notwendig sind (56).

Tabachnick (56) zeigt, dass die Hyperglykämie durch Ganglienblocker verkleinert werden kann. Kvam (32) gelingt es, mit einem ß - Rezeptorenblocker (MJ 1999) den Blutzuckeranstieg zu verhindern. Da die Wirkung dieser Substanzen im Organismus aber im einzelnen noch nicht geklärt ist, müssen diese Befunde mit Vorsicht interpretiert werden.

Wolff (65) berichtet, dass die Diazoxidwirkung auf den Blutzucker bei mit Alphamethylbenzylhydrazin - einem Aminooxydasehemmer - vorbehandelten Ratten verstärkt ist. Er erklärt dies durch eine Hemmung des Katecholaminabbaus und damit einer längeren Wirksamkeit des ausgeschütteten Adrenalins. Dazu muß gesagt werden, daß nur die Serotonin-, nicht aber die Adrenalin- und Noradrenalinwirkung durch Aminooxydasehemmer beeinflußt werden kann. Adrenalin und Noradrenalin werden schon vor einer Reaktion mit der Aminooxydase von der o- Methyltransferase inaktiviert (31).

Bei Gabe von Thiaziden kommt es nicht nur zur Hyperglykämie, sondern auch zu einem Ansteigen des Lactats und Blutpyruvats (3, 56), das sich nicht durch eine Retention in der Niere erklären läßt (3). Der Leberglykogenspiegel sinkt (56), aus das Muskelglykogen nimmt ab - Nadelbiopsie am Menschen nach Hydrochlorothiazid- und Furosemidmedikation (25). Auch adrenergische Substanzen führen im Organismus - z.B. Adrenalininfusion(56) - zu vermehrter Muskel- und Leberglykogenolyse, zum Ansteigen des Pyruvat- und Lactatblutspiegels. Sowohl Adrenalin wie Diazoxid können im Experiment nur an Tieren mit erhaltenem Leberglykogenspiegel eine Hyperglykämie verursachen.

Folgende Erklärung für die postulierte Steigerung der Katecholaminwirkung lag nahe. Alle Thiazide, am stärksten Diazoxid, und die analogen Saluretika (z.B. Furosemid)

verursachen eine Blutdrucksenkung. Diese könnte als Gegenregulation eine vermehrte Katecholaminausschüttung zur Folge haben. Durch die verstärkte Muskel- und Leberglykogenolyse käme es dann zum Blutzuckeranstieg (Lactat, Pyruvat) (1, 32, 56, 65).

Wolff (65) berichtet, daß sowohl Blutdrucksenkung als auch Hyperglykämie dosisabhängig sind; die Blutzuckerwirkung der Thiazide erfolgt zeitlich nach der Blutdrucksenkung zusammen mit einem Ansteigen der Katecholamine - gemessen am Hund. Natriumnitroprussid verursachte in einer Dosis, die bezüglich der Blutdrucksenkung 35 mg Diazoxid äquivalent ist, ebenfalls eine Hyperglykämie, die dem thiazidbedingten Blutzuckeranstieg auch größenmäßig entsprach. Warum andere den Blutzucker senkende Mittel diesen hyperglykämischen Effekt nicht ebenfalls aufweisen, erklären diese Autoren allerdings nicht.

Gegen die Annahme, die Blutkatecholamine als permissive Substanz der durch Saluretika verursachten Hyperglykämie anzunehmen, spricht folgende Beobachtung von Tabachnick(56). Bei Tieren, deren Katecholaminspeicher durch Reserpingabe entleert waren, kam es achtzehn Stunden später immer noch zur Hyperglykämie.

Eine Erhöhung der Vanillinmandelsäureausscheidung, die auf einen erhöhten Adrenalinumsatz hinweisen würde, ließ sich nicht bestätigen (5). Dieses Abbauprodukt des Adrenalins wurde allerdings nur in einer Untersuchungsreihe gemessen.

2. Eventuelle Störwirkung der Saluretika auf das zirkulierende Insulin

a) Es wäre möglich gewesen, die den Kohlenhydratstoffwechsel verschlechternde Wirkung der Thiazide durch eine vermehrte Insulinantikörperbildung zu erklären. Diese

war nicht nachzuweisen (23) und wäre im akuten Experiment für eine Erklärung der Thiazidwirkung wohl auch nicht in Frage gekommen.

b) Ein durch Thiazid beschleunigter Abbau oder eine raschere Ausscheidung des Insulins in der Niere konnte nicht bewiesen werden (9). Die Radioaktivität im Harn- nach i.v. Applikation von Insulin 131 J - nahm nach Thiazidbehandlung zwar signifikant zu, die Insulinhalbwertzeit war aber nicht signifikant verändert. Die erhöhte Radioaktivität im Harn muß nicht durch eine erhöhte Insulinausscheidung bedingt sein.

c) Bei Inkubation von Thiaziden in physiologischen Konzentrationen mit Nebenhodenfettgewebe war der Nettogasaustausch nicht verändert (1o, 15, 47). In vitro scheinen die Thiazide mit - allerdings kristallinem - Insulin nicht zu interferieren. Diesen Experimenten widersprechen Ergebnisse von Weller (6o), der in vitro eine Beeinträchtigung der Insulinaktivität durch Thiazide beschrieb.

d) Auch eine erhöhte Bindung des freien Insulins an Eiweiß könnte für die hier beschriebene Nebenwirkung verantwortlich sein, da nur das freie Insulin im ganzen Organismus glucosemetabolisierend zu wirken scheint. Eine Veränderung des Verhältnisses freies und gebundenes Insulin konnte nicht experimentell gesichert werden. Gemessen wurde die ILA (4) und die IRI (66).

Wirkung der Thiazide auf die Insulinbildung und Freisetzung

Wenn auch vieles für einen extrapankreatischen Mechanismus der saluretikabedingten Stoffwechselverschlechterung und gegen einen Ansatzpunkt an der ß - Zelle spricht, lassen sich doch ernsthafte Argumente für eine Hemmung der Insulinfreisetzung finden.

1. Dollery (10) bestimmte die Seruminsulinwerte (ILA) bei einem Diabetiker, dessen Diabetes sich unter Diazoxidmedikation manifestiert hatte. Die Werte, sowohl freies wie gebundenes Insulin, lagen unterhalb der Norm und begannen nach Absetzen des Thiazids wieder zu steigen. Über entsprechende Beobachtungen an drei weiteren Diabetikern berichtet Samaan (47).

Seltzer (53) bestätigt einen Abfall des Plasmainsulins nach Diazoxid. Als Ursache für den Blutzuckeranstieg nahm er ein vergröbertes Ansprechen der Insulinfreisetzung auf den akuten Glucosereiz an.

Fajans (13) hält eine Abnahme oder unzureichende Zunahme der Insulininkretion für die Ursache der Thiazidhyperglykämie. Thiazidadministration führte an chlorpropamidbehandelten Personen zu einem signifikanten Blutzuckeranstieg ohne einen Anstieg des Plasmainsulins. Auf Leucingabe sank der Blutzucker weniger stark ab, das Insulin stieg weniger stark an.

Frerichs (18) inkubierte Pankreasschnitte in einer Diazoxid enthaltenden Lösung. Die Insulinabgabe war im Verhältnis zu Kontrollen ohne Diazoxid herabgesetzt. Die Diazoxidkonzentration und das Ausmaß der Beeinträchtigung der Insulininkretion wurde nicht angegeben.

2. Wie bereits erwähnt, kam es bei erfolgreich behandelten Inselzelladenomen manchmal nicht zu einem Absinken des Insulinspiegels. Ein Teil der Autoren beobachtete andererseits ein Absinken des Plasmainsulins nach Diazoxidbehandlung (13, 22), das mindestens zum Teil die Normalisierung des Blutzuckers erklärt (22).

Abschließend ist zu diesen Beobachtungen zu sagen, daß die gemessenen tiefen Insulinspiegel der Patienten, die unter Saluretikamedikation eine Verschlechterung zeigten,

auch als sekundäre Folge einer möglichen extrapankreatischen Thiazidwirkung gewertet werden können. Ein vermehrtes Angebot an Glucose oder Auftreten von Insulinantagonisten führt zur dauernden Stimulation der ß - Zelle und möglicherweise zu ihrer Erschöpfung (Gegenregulationsdiabetes). Für die Annahme, die tiefen Insulinspiegel nach Saluretikamedikation als sekundäre Folge eines extrapankreatischen Mechanismus zu werten, sprächen auch frühe Beobachtungen von Christen, Siegenthaler (5) und Shapiro, Benedek (52). Auch die experimentellen Befunde von Goldner (21) - erhöhte Plasmainsulinspiegel nach Diazoxid und Furosemid - sprechen für eine derartige Deutung.

Auf Grund der vielen sich widersprechenden experimentellen Befunde und klinischen Beobachtungen ist es unmöglich, eine überzeugende Erklärung für die Ursache der saluretikabedingten Stoffwechselverschlechterung zu finden, die keine der diskutierten Ergebnisse vernachlässigt. Will man den durchgeführten Experimenten in gleichem Maße Glauben schenken, müssen verschiedene mögliche Mechanismen postuliert werden. Je nach der Stoffwechselsituation eines Organismus könnte es zu einem Überwiegen des einen oder des anderen kommen. Möglicherweise führen extrapankreatische Faktoren (vielleicht die Blutkatecholamine) primär zu einem Blutzuckeranstieg oder ein Angriff am Pankreas zu einer verminderten Ansprechbarkeit der Insulinfreisetzung auf den Glucosereiz.

B. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob auch Furosemid wie andere Saluretika, speziell vom Thiazidtyp, den Kohlenhydratstoffwechsel verschlechtern kann. Bei einer derartigen Stoffwechselstörung sollte der Mechanismus dieser saluretikabedingten Verschlechterung im Tierexperiment untersucht werden. Auf Grund klinischer Beobachtungen wurde in erster Linie an eine Insulinproduktions- oder Inkretionshemmung der Saluretika gedacht. Die beschriebene Nebenwirkung trat hauptsächlich bei mit Diät allein oder mit Diät und Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern, die also noch über eine gewisse Insulinproduktion verfügen, auf. (39).

Um diese Theorie einer Erklärung des diskutierten Stoffwechseleffektes zu erhärten oder zu entkräften, wurden am Hund Insulinmessungen im Femoralvenenblut vor und nach Furosemidbelastung durchgeführt. Es erschien außerdem wichtig, die Insulinaktivität im Pankreasvenenblut zu messen. Geprüft wurde das Verhalten der freien (mit spezifischen Antikörpern unterdrückbaren) und der gebundenen (nicht unterdrückbaren) Insulinaktivität nach i.v. Glucosebelastung. Die Messung der Insulinaktivität wurde am epididymalen Fettgewebe der Ratte durchgeführt. Der Nettogasaustausch wurde manometrisch in der Warburgapparatur gemessen (19).

Ein Vergleich der Wirkung von Furosemid und einem Saluretikum, dessen kohlenhydratstoffwechsel verschlechternde Wirkung seit langem bekannt ist, nämlich

Hydrochlorothiazid, schien von besonderem Interesse. Furosemid- und Hydrochlorothiazidwirkung wurden deshalb unter denselben Versuchsbedingungen verglichen. Die Untersuchungen nach Hydrochlorothiazidbelastung wurden von Standl (54) durchgeführt. Die beiden Saluretika wurden in der gleichen Dosis gegeben, obwohl gemäß klinischen Untersuchungen die Hälfte der verabreichten Furosemidmenge zu der von Hydrochlorothiazid erreichten Salurese führt. Da die den Kohlenhydratstoffwechsel verschlechternde Wirkung der Saluretika nicht im Verhältnis zum diuretischen Effekt stehen muß, erschien dies notwendig, um im Tierexperiment die Furosemidwirkung mit der nach Hydrochlorothiazidbelastung auftretenden Stoffwechselstörung vergleichen zu können.

Verschlechterungen der oralen Glucosetoleranz sind auch nach Furosemidmedikation von verschiedenen Autoren berichtet worden (16, 21, 30, 42). Die i.v. Glucosebelastung blieb dagegen nach Furosemidgabe in therapeutischen Dosen am Menschen unverändert (70). Bei kombinierter oraler und intravenöser Applikation kam es in der vorliegenden Arbeit, allerdings bei einem mehrfachen der therapeutischen Dosis (1 mg/kg i.v. nach dem Vorversuch, 2mal 5 mg/kg mal 2 Tage oral; 2 mg/kg i.v. im Hauptversuch) bei den Versuchstieren (9 Hunden) zu einer Verschlechterung der Glucoseassimilation (i.v. Glucosegabe 0,5 g pro kg in 2o%iger Lösung) von 20 - 64 %. Die K - Werte, als Ausdruck der Glucosemetabolisierung, liegen nach Furosemidbelastung bei zwei Versuchstieren eindeutig im diabetischen Bereich (Hund Nr. 24 K = 0,84, Hund Nr. 19 K = 0,49) und bei zwei anderen an der Grenze von diabetischen Werten (Hund Nr. 14 K = 1,08, Hund Nr.22 K = 1,03) (Tabelle 2). Eine ähnliche Verschlechterung der Glucoseassimilation beobachtete Standl (54) nach

Hydrochlorothiazidbelastung. Bei vier von fünf Versuchstieren war die Glucosetoleranz um 25 - 69 % herabgesetzt; bei zwei Hunden lagen die K - Werte im Grenzbereich von diabetischen Werten (K = 1,14, K = 1,16). Berücksichtigt man den Raum, in dem sich die Glucose im Organismus verteilt, und das Gewicht des Hundes, läßt sich die durchschnittliche Glucoseassimilation pro Minute und Kilogramm Körpergewicht in mg errechnen (M). Die Menge der metabolisierten Glucose, ein vielleicht objektiverer Maßstab zur Beurteilung der Kohlenhydratstoffwechsellage, war nach Furosemidmedikation ebenfalls bei allen neun Hunden um 10 - 48 % herabgesetzt. Der M - Wert war nach Hydrochlorothiazidbelastung ebenfalls verschlechtert (29 - 56 %). Da die Versuchsbedingungen vor und nach Furosemidbelastung bis auf die Eröffnung der Bauchhöhle im Hauptversuch die gleichen waren und es auch bei nicht laparatomierten Hunden zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz kam, muß die beschriebene Verschlechterung eine Folge der Furosemidbelastung sein.

Unter den geschilderten Versuchsbedingungen verschlechtern also sowohl Hydrochlorothiazid als überraschenderweise auch Furosemid die Glucosetoleranz deutlich im diabetischen Sinn. Ein strenger Vergleich des Ausmaßes der Furosemid- und Hydrochlorothiazidwirkung auf den intermediären Stoffwechsel ließ sich wegen der relativ geringen Zahl der zur Auswertung gelangten Versuchstiere nicht führen.

Bei zwei Hunden wurde eine Substitution des ausgeschwemmten Kaliums versucht (0,04 mval/kg mal zwei Tage i.v.). Die Glucoseassimilation dieser beiden Tiere blieb durch die Furosemidbelastung unbeeinflußt. (Siehe Tabelle 3). Die Verschlechterung der Glucosemetabolisierung nach

Hydrochlorothiazidmedikation wurde dagegen auch bei mit Kalium substituierten Hunden (ebenfalls zwei Tieren) beobachtet (54). Auf Grund der geringen Zahl der Versuchstiere läßt sich hierzu keine Aussage machen. Immerhin scheint es möglich, die durch die Furosemidbelastung bedingte Stoffwechselverschlechterung durcn eine Kaliumsubstitution zu beeinflussen. Möglicherweise reichte die verabreichte Kaliummenge aus, um den Verlust nach Furosemidbelastung zu decken, nicht aber um die Kaliumausscheidung unter Hydrochlorothiazid auszugleichen.

Die gemessenen Insulinaktivitäten waren bei den einzelnen Tieren nicht einheitlich verändert. Bei zwei Hunden sind die nach Furosemidbelastung gemessenen Insulinaktivitäten nur wenig verändert (Nr. 14, Nr. 18). Einige Meßwerte liegen nach Furosemidapplikation möglicherweise etwas tiefer, der Anstieg des freien Insulins auf die Glucosegabe erfolgt im Hauptversuch etwas verzögert. Entsprechend ist die Glucosemetabolisierung dieser beiden Versuchstiere, verglichen mit den übrigen Versuchen, nur wenig beeinträchtigt. Ganz anders verhält sich Versuchstier Nr. 16, dessen Glucoseassimilation ähnlich geringfügig verschlechtert ist (K - Wert 20 %, M - Wert 7%), dessen freie Insulinaktivität im Verhältnis zum Vorversuch im Hauptversuch aber mehr als doppelt so rasch ansteigt (siehe Tabelle 4) und außerordentlich hohe Werte erreicht und beibehält. Es überrascht, daß trotz der im Femoralvenenblut gemessenen hohen freien Insulinaktivitäten die Glucoseassimilation nicht verbessert, sondern geringfügig verschlechtert ist. Der hier erhobene Befund spricht gegen eine Insulininkretionshemmung als alleinige Ursache der durch Furosemid verschlechterten Stoffwechsellage. Bei zwei der ausgewerteten Versuchstiere scheint

der Aktivitätsanstieg des Insulins verzögert zu erfolgen, um dann bezüglich des Gesamtinsulins höhere Gipfelwerte zu erreichen, die über die ganze Versuchsdauer über den vor Furosemidbelastung gemessenen Werten liegen (Nr. 12, 20). Ähnlich steigt bei Versuchstier Nr. 22 das freie Insulin, verglichen mit den vor Belastung gemessenen Aktivitäten verzögert an und erreicht dann höhere Werte. Bei einem Tier (Nr. 15) blieben das freie Insulin und die Insulinsteigung m durch Furosemidmedikation zwar unverändert, beide waren eher erhöht; das gebundene Insulin dagegen war im Hauptversuch deutlich reduziert. Für die postulierte Inkretionshemmung als mögliche Erklärung der beschriebenen Stoffwechselstörung scheinen nur die bei einem Hund (Nr. 24) gemachten Beobachtungen zu sprechen. Bei diesem Tier sind im Hauptversuch sowohl Gesamt- als auch freies Insulin erniedrigt. Merkwürdigerweise fallen bei diesem Hund vor und nach Furosemidbelastung die Insulinwerte auf die Glucosegabe ab.

Bisher wurden die im Femoralvenenblut beobachteten Insulinwerte beschrieben, im folgenden soll auf die in der Vena pancreaticoduodenalis cranialis gemessenen Insulinaktivitäten eingegangen werden. Der Anstieg des freien Insulins im $P_a$nkreasvenenblut erfolgte bei allen mit Furosemid belasteten Tieren rasch, verglichen mit unbehandelten Hunden nicht verzögert, sondern sogar steiler (Tabelle 5). Auch die über einen Zeitraum von 20 Minuten gemessene Gesamtmenge an freiem Insulin zeigt, verglichen mit Leerversuchen, keine eindeutige Einschränkung der Insulininkretion (Tabelle 6). Einschränkend muß gesagt werden, daß die im Pankreasvenenblut gemessenen Insulinaktivitäten nach Furosemidbelastung mit anderen unbehandelten Hunden verglichen werden mußten. Da die Variabilität der Insulinfreisetzung bei den

verschiedenen Tieren erheblich ist, wird ein Vergleich problematisch. Ein weiterer Einwand könnte gegen den Vergleich von Insulinaktivitäten im Pankreasvenenblut gebracht werden. Da Furosemid den arteriellen Blutdruck senkt, könnte nach Belastung auch der Blutdurchfluß im Pankreas abnehmen. Dieselbe inzernierte Insulinmenge pro Zeit würde dann bei herabgesetztem Blutvolumen als erhöhte Insulinaktivität gemessen. Um diese mögliche Veränderung zu diskutieren, wurde an einem - leicht hypertonischen - Hund (Versuch 10) der Blutdruck (blutig), der Gesamtpankreasdurchfluß (blood flow) und das Herzminutenvolumen vor und nach Furosemidbelastung (2 mg pro kg i.v.) gemessen, gleichzeitig wurde ein Glucosetoleranztest durchgeführt. Der Hund reagierte auf das Saluretikum mit einem Blutdruckabfall; der Pankreasdurchfluß nimmt nach Furosemidgabe akut um 2o % ab und steigt innerhalb von 7 Minuten wieder auf den Wert vor der Verabreichung des Saluretikums an. Während des weiteren Versuches bleibt er trotz eines konstanten Absinkens des Blutdrucks unverändert. Das Herzminutenvolumen steigt vorübergehend an. Lassen sich aus dem Verhalten eines Hundes Schlüsse ziehen, könnte das kurzzeitige Absinken des Blutdurchflusses im Pankreas als Ursache für den oben beschriebenen "sogar steileren Anstieg der zentral gemessenen freien Insulinaktivität nach Furosemidbelastung" herangezogen werden. Die bis zu 20 Minuten gemessene Gesamtmenge an freiem Insulin bleibt durch einen kurzzeitig verminderten Durchfluß wohl unverändert.

Zusammenfassend kann über die Veränderung der Insulinaktivität nach Furosemidbelastung Folgendes gesagt werden:

Furosemid vermag die Glucosemetabolisierung zu beeinträchtigen; die herabgesetzte Glucosetoleranz kann auch durch eine Erhöhung der freien Insulinaktivitäten im Blut nicht ausgeglichen werden. Dies und die Beobachtung, daß der Anstieg der Insulinaktivität im Pankreasvenenblut nicht verzögert erfolgt, stehen nicht in Übereinstimmung mit der Theorie der Produktions- oder Inkretionshemmung als primäre Ursache der in der vorliegenden Versuchsanordnung beschriebenen Stoffwechselverschlechterung. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind hingegen vergleichbar mit experimentellen Befunden von Goldner (21), der nach Furosemidmedikation ebenfalls erhöhte Plasmainsulinspiegel bei herabgesetzter oraler Glucosetoleranz fand. Andererseits erhebt sich dieFrage, weshalb die Insulininkretion des Pankreas auf die verschlechterte Stoffwechsellage nicht bis zur völligen Wiederherstellung eines normalen Gleichgewichtes gesteigert wird. Eine leicht beeinträchtigte vergröberte Regulation der Insulininkretion auf den Glucosestimulus könnte als Ursache geltend gemacht werden. Dafür spräche auch das bereits diskutierte verzögerte Ansteigen der Insulinaktivität im Femoralvenenblut bei verschiedenen Versuchstieren. In einem gewissen Gegensatz dazu steht der rasche Anstieg des Insulins in der Vena pancreaticoduodenalis cranialis. Von Seltzer (53) mitgeteilte Befunde nach Diazoxidmedikation sprechen für ein träges Ansprechen der Insulininkretion auf den akuten Glucosereiz (" an initially slugish reaction to acute stimulus and proportionally less total insulogenesis per unit of secretory stimulus"). Eine ähnliche Beeinträchtigung der Insulininkretion könnte auch für das verzögerte Ansteigen, das nach Furosemidbelastung allerdings wesentlich

weniger stark ausgeprägt war, verantwortlich gemacht werden.

Furosemid scheint über einen Mechanismus, der noch genauer untersucht werden muß, den Glucosestoffwechsel eventuell durch die vermehrte Aktivität eines Antagonisten zu verschlechtern. Das Pankreas scheint möglicherweise durch eine vergröberte Regulation der Insulininkretion die verschlechterte Stoffwechsellage nicht durch ein angemessenes Mehrangebot an Insulin kompensieren zu können. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt Standl (54) bei mit Hydrochlorothiazid behandelten Versuchstieren. Ein Unterschied der Furosemid- und Hydrochlorothiazidwirkung auf den Stoffwechsel läßt sich nicht feststellen.

Um weiteren Einblick in die Störung des Glucosestoffwechsels zu gewinnen, wurden die Lactatspiegel im Serum vor und nach Furosemidbelastung über die ganze Versuchsdauer gemessen. Bei acht von neun Hunden sind die Lactatwerte im Femoralvenenblut nach Medikation erheblich, zum Teil auf das doppelte erhöht, ebenso bei den kaliumsubstituierten Tieren, die keine Verschlechterung der Glucosetoleranz unter Furosemidmedikation gezeigt hatten. Eine Erhöhung der Lactatspiegel im Blut läßt sich über ein vermehrtes Angebot durch verstärkte Muskelglycogenolyse, eine verminderte Weiterverwendung(zum Beispiel zu Malat) oder eine herabgesetzte Glykogenneubildung erklären. Keine dieser Möglichkeiten, die erhöhten Lactatspiegel zu deuten, läßt sich ausschließen. Auch Befunde von Hultmann (25), der nach Furosemidbehandlung

erniedrigte Muskelglykogenreserven fand, können sowohl durch einen verstärkten Abbau als auch durch herabgesetzte Synthese in der Leber erklärt werden, da das Muskelglykogen durch eine Verschiebung des Leberglykogens in die Peripherie aufgebaut wird, durch eine verminderte Synthese in der Leber also sekundär ebenfalls erniedrigt sein kann. Der beschriebene Anstieg des Serumlactats ist nach Furosemidmedikation in der Literatur noch nicht beschrieben, nach Thiazidgabe aber schon seit langem bekannt.

Der Harnstoff, ein Parameter des Eiweißstoffwechsels, war bei fünf von neun Hunden nach Furosemidbelastung deutlich, bei zwei Versuchstieren bis auf 90 mg % erhöht. Ob sich der Harnstoffanstieg allein durch eine erhöhte Retention in der Niere erklären läßt, erscheint fraglich; im intermediären Stoffwechsel könnte ein gesteigerter Aminosäurenabbau (eventuell durch verminderte Insulinaktivität) die Ursache sein.

Die beschriebene Erhöhung der Lactat- und Harnstoffkonzentration im Serum nach Furosemidbelastung wurde von Standl (54) nach Hydrochlorothiazidgabe ebenfalls beschrieben.

Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der Glucosetoleranz, der Harnstoff- und Lactatwerte ließen sich nicht aufstellen. Bei gleichbleibendem Haematokrit im Vor- und Hauptversuch können diese Änderungen nicht als Ausdruck einer unter Saluretikamedikation veränderten

Haemokonzentration angesehen werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß auch Furosemid den Kohlenhydratstoffwechsel eindeutig zu verschlechtern vermag. Die Insulinspiegel sind dabei nicht erniedrigt, sondern zum Teil sogar erhöht. Bei der beschriebenen Versuchsanordnung muß für die primäre Verschlechterung des Glucosemetabolismus ein extrapankreatischer Mechanismus verantwortlich gemacht werden. Experimentelle Untersuchungen, die ebenfalls gegen eine Inkretionshemmung als primäre Ursache der Stoffwechselverschlechterung sprechen, wurden in der "Diskussion der vorliegenden Literatur" besprochen. Auch den darin zitierten Autoren gelang es nicht, die Pathophysiologie der beschriebenen Nebenwirkung zu erklären. Vieles scheint für eine Stimulierung adrenerger Antagonisten zu sprechen. Eine gesteigerte Glykogenolyse würde dann zu einem Mehrangebot an Glucose und damit zu einer Beeinträchtigung des Glucosemetabolismus führen. Auch der deutliche von uns festgestellte Lactatanstieg ließe sich auf diese Art deuten. Aber auch die erhöhte Ausschüttung adrenerger Antagonisten erklärt nicht alle experimentellen Befunde und klinischen Überlegungen. Von Borondy und Weller (60) mitgeteilte Beobachtungen erklären eine erhöhte Anforderung an die Insulinproduktion auf andere Weise. Sie konnten zeigen, daß der Nettogasaustausch mit epididymalem Fettgewebe von mit Thiazid behandelten Ratten niedriger als sonst liegt. Eine der Glucosemetabolisierung antagonistische Wirkung im Fettgewebe könnte natürlich eine erhöhte Insulinproduktion erforderlich machen.

Die Tatsache, daß die verschlechterte Stoffwechsellage durch eine erhöhte Insulinfreisetzung nicht normalisiert wird, spricht möglicherweise für eine relative Insulininkretionshemmung, vielleicht durch eine erhöhte Reizschwelle. Der Anstieg von Lactat und Harnstoff unter Furosemid konnte nicht befriedigend erklärt werden. Vergleichende Untersuchungen von Standl (54) gestatten nicht, zwischen Furosemid- und Hydrochlorothiazidwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu differenzieren. Alle untersuchten Stoffwechselgrößen verhielten sich im wesentlichen gleich.

Abschließend soll nochmals betont werden, dass die in der vorliegenden Versuchsanordnung beschriebene Stoffwechselstörung im Tierexperiment bei einem Mehrfachen der therapeutischen Dosis mit der Furosemidwirkung in der klinischen Anwendung nicht unbedingt vergleichbar ist. Wenn sich ein qualitativer und quantitativer Unterschied zwischen Hydrochlorothiazid und Furosemid bei massiver Belastung auch nicht zeigen ließ, dürfte Furosemid auf Grund seiner kurzen Halbwertzeit, seiner überragenden saluretischen Wirkung und damit niedrigeren Dosis in der therapeutischen Anwendung in Bezug auf die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels günstiger abschneiden, wie auch schon von verschiedenen Autoren mitgeteilt wurde.

Ursache und Wirkung bei der Veränderung der verschiedenen Stoffwechselgrößen nach Furosemidbehandlung lassen sich wegen der Komplexität der Regulations- und Gegenregulationsvorgänge schwer unterscheiden. Eine durch

in vitro Experimente gemachte Aussage über die Wirkung eines Stoffes im intermediären Stoffwechsel entspricht aber den natürlichen Verhältnissen nur unvollkommen. Ein besseres Modell, um eine Wirkung von Furosemid und anderer Saluretika auf die Insulininkretion genauer zu untersuchen, wäre die Durchströmung des isolierten Hundepankreas mit Glucose- und Saluretikumlösungen. Die Insulinaktivität im venösen Perfusat nach Durchströmung mit und ohne Saluretikumzusatz ließe am ehesten eine Aussage veränderter Inkretionsverhältnisse zu.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte an 28 Hunden geprüft werden, ob Furosemid, wie andere Saluretika speziell vom Thiazidtyp, den Kohlenhydratstoffwechsel verschlechtern kann. Im Falle einer derartigen Stoffwechselstörung sollte versucht werden, den Mechanismus dieser Nebenwirkung des Furosemid zu klären. Auf Grund klinischer Beobachtungen wurde in erster Linie an eine Insulinproduktions- oder Insulininkretionsstörung gedacht.

Um diese Theorie zu erhärten oder zu entkräften, wurden am Hund vor und nach dreitägiger kombinierter intravenöser und oraler Furosemidbelastung (1 mg/kg intravenös am Ende des Vorversuches; zwei Tage lang 2 x 5 mg/kg/die per os; 2 mg/kg intravenös im Hauptversuch) Insulinmessungen im Femoralvenenblut und Pankreasvenenblut bei gleichzeitiger intravenöser Glucosebelastung durchgeführt. Geprüft wurde das Verhalten der freien und der gebundenen Insulinaktivität - bestimmt wurde der Nettogasaustausch mit der Methode von Froesch - außerdem wurden Glucose, Lactat und Harnstoff gemessen.

Die Glucoseassimilation war, allerdings bei einem Mehrfachen der therapeutischen Dosis, nach Furosemidmedikation bei allen ausgewerteten Hunden mäßig bis hochgradig herabgesetzt.
Trotz der verminderten Glucoseverwertung wurde keine Hemmung der Insulinsekretion beobachtet. Die nach Furosemidbelastung im Femoralvenenblut gemessenen Insulinwerte stiegen auf den Glucosestimulus zwar zum Teil - vergleichend mit den vor Furosemidbelastung beobachteten Aktivitäten - verzögert und träge an, erreichten dann aber manchmal sogar höhere Werte, ohne die gestörte Glucosetoleranz kompensieren zu können.

Als Ursache der Furosemidhyperglykämie ist in der vorliegenden Versuchsanordnung ein extrapankreatischer Ansatzpunkt des Saluretikums wahrscheinlich. Die Tatsache, daß die Stoffwechselstörung nicht durch eine angemessene Insulininkretionssteigerung behoben wird, ist vielleicht in einer sekundären Reaktionsschwäche der ß-Zellen auf den akuten Glucosereiz zu suchen. Der Serumharnstoff und das Serumlactat waren bei einem Großteil der Versuchstiere deutlich erhöht.

Herrn Prof. Dr. W. Seitz (Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München) danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. W. Lamprecht, Leiter des Biochemischen Labors des Organisch-Chemischen Instituts (Direktor Prof. Dr. F. Weygand) der Technischen Hochschule München und Herrn Prof. Dr. W. Brendel, Oberarzt und Leiter der Experimentellen Abteilung an der Chirurgischen Klinik (Direktor Prof. Dr. Dr. R. Zenker) der Universität München danke ich für ihre Anregungen und die Möglichkeit, experimentelle Arbeiten durchführen zu können.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Mehnert danke ich für die verständnisvolle Unterstützung und sein Interesse am Fortgang der Arbeit.

Fräulein I. Thöring und Fräulein M. Wilkens danke ich für ihre zuverlässige Mitarbeit.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Calesnick, B.
   B. Katchen, J.Black
   Importance of Dissolution Rates in Producing Effective Diazoxide Blood Levels in Man.
   J.Pharm.Sci. 54, 1277-1288 (1965)

2. Carliner, N.H.
   J.L. Schelling
   R.P. Russell
   R. Okgun
   M. Davis
   Thiazide- and Phtalmidine-Induced Hyperglycemia in Hypertensive Patients.
   Jama 191, 535 (1965)

3. Chase, P.H.
   S.L. Wallace
   Influence of Chlorothiazide and Hydrochlorothiazide on Serum Pyruvic Acid.
   Metabolism 10, 372 (1961)

4. Chazan, J.A.
   B.R. Boshell
   Etiological Factors in Thiazide-induced or aggravated Diabetes mellitus.
   Diabetes 14, 132 (1965)

5. Christen, Ph.
   W. Siegenthaler
   Saluretika und Kohlenhydratstoff-wechsel.
   Praxis 53, 152-156 (1964)

6. Conrad, V.
   Mesure de l'Assimilation du glucose.
   Acta Méd.belg.éd., Bruxelles (1955)

7. Cornish, L.A.
   J.T. McClellan
   T.H. Johnston
   Effects of Chlorothiazide on the Pancreas.
   New Engl.J.Med. 265, 673 (1961)

8. Creutzfeld, W.
K. Wille
H. Kaup
Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulomträgern.
Dtsch.med.Wschr. 43, 2189-2195 (1962)

9. D'Addabo, A.
G. Seybold
E. Kalbee
Der Einfluß von Hydrochlorothiazid auf die Insulinwirkung und den Abbau von ^{131}J-Insulin beim Kaninchen.
Zschr.d.ges.exp.Med.138, 105 (1964)

10. Dollery, C.T.
B.L. Pentecost
N.A. Samaan
Drug-induced Diabetes
Lancet 2, 735-737 (1962)

11. Drash, A.
W.F. Wolff
Drug Therapy in Leucine-Sensitive Hypoglycemia.
Metabolism 13, 487-491 (1964)

12. Ernesti, M.
M. Mitchell
M.S. Raben
Y. Giboa
Control of Hypoglycemia with Diazoxide and Human Growth Hormon.
Lancet, 628-630 (1965)

13. Fajans, S.S.
J.C. Floyd
R.F. Knopf
J. Rull
E. Guntsche
J.W. Conn
Evidence that Decreased Insulin Secretion Contributes to Benzothiadiazine-induced Hyperglycemia.
pres. at the Endokrine Society 47th Meeting, June 1965, New York City

14. Ferguson, M.J.
Saluretic Drugs and Diabetes mellitus.
Amer. J.Cardiol. 568-569 (1961)

15. Field, J.B.
S. Mandell
Effects of Thiazides on Glucose Uptake and Oxidation of Rat Muscle and Adipose Tissue.
Metabolism 13, 959 (1964)

16. Formanek, K.
Th. Kenner
Wirkungseigentümlichkeiten eines neuen Diuretikums.
Symposion über Furosemid in Bad Homburg (1963)

17. Formanek, K.
Die Wirkung von Saluretika auf experimentell erzeugte Ödeme der Rattenpfote.
Med.Pharmakol.exp. 13, 353-360 (1965)

18. Frerichs, H.
U. Reich
W. Creutzfeldt
Insulinsekretion in vitro.
Kli.Wo. 43, 136 (1965)

19. Froesch, E.R.
H. Bürgi
E.B. Ramseier
P. Bally
A. Labhart
Antibody-Suppressible and Nonsuppressible Insulin Like Activities in Human Serum and their Physiologic Significance. An Insulin-Assay with Adipose Tissue of Increased Precision and Specifity.
J.Clin. Invest. 42, 1816 (1963)

20. Goldner, M.G.
H. Zarowitz
S. Akgun
Hyperglycemia and Glycosuria Due to Thiazide Derivates administered in Diabetes mellitus.
New Engl.J.Med. 262, 403-405 (1960)

21. Goldner, M.G.
S.J. Bleicher
Über Thiazid-Hyperglykämie.
Ärztl. Forschung 19, 170-174 (1965)

22. Graber, A.L.
D. Porte
R.H. Williams
Mechanism of Diazoxide Hyperglycemia.
pres. at the American Diabetes Assoc., June 1965 New York City

23. Greenberg, S.R.
M. Dvesner
R. Gorczyka
The Effect of Thiazide Diuretics on Insulin Antibodies.
Amer.J.med.Sci. 246, 329-331 (1963)

24. Gulbenkian, A.
J.J. Petillo
L.J. Schobert
F. Seidman
A. Yannel
I.I.A. Tabachnik
Hyperglycemic Effect of Diazoxide.
Fed. Proc. 22, 543 (1963)

25. Hultmann, E.
J. Bergström
B. Josephson
Untersuchungen über den Einfluß von Diuretika auf den Kohlenhydratmetabolismus am Menschen.
Symposion über Furosemid in Bad Homburg 1963

26. Hutcheon, D.E.
M. Metha
A. Romano
Diuretic Action of Furosemide.
Arch.Intern.Med. 115, 542-564 (1965)

27. Kleinfelder, H.
Experimentelle Untersuchungen und Erfahrungen mit einem neuen Saluretikum (Fursemid).
Dtsch.med. Wschr. 35, 1695-1702 (1963)

28. Königstein, R.P.
G. Mähr
Die Verwendung von Saluretika bei Diabetikern.
Wien.med.Wschr. 112, 4, 82-84 (1962)

29. Königstein, R.P. Diabetes-Manifestationen nach massiver Saluretika-Therapie. Wien.med.Wschr. 113, 354-356 (1963)

30. Königstein, R.P. Die Anwendung von Furosemid in der Geriatrie. Wien.Kli.Wo. 77, 93-97 (1965)

31. Kuschinsky, G. Lüllmann, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966, Seite 78-87

32. Kvam, D.C. H.C. Stanton Studies on Diazoxide Hyperglycemia. Diabetes 13, 639-644 (1964)

33. Langdon, R.G. F.W. Wolff Diabetogenic Action of Diazoxide. Brit.med.J. 2, 926-927 (1962)

34. Lasix Ergebnisse des internationalen Symposion in Bad Homburg über Furosemid 1963

35. Lundbaek, K. Der intravenöse Glucosetoleranz-test. Triangel VI 5, 194-198 (1964)

36. Lundvall, O. S. Johnsson Insuloma Treated with Diazoxide. Nord.Med. 73, 53-56 (1965)

37. Mähr, G. K. Rommel Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Hydrochlorothiazid und Furosemid. Klin.Wschr. 44, 48-51 (1966)

38. Marks, V.
F.C. Rose
E. Samola
Hyperinsulinism due to Metastazing Insuloma: Treatment with Diazoxide. (to appear in the Proc. of the Royal Society of Medicine 1966)

39. Mehnert, H.
H. Stüdlein
H. Förster
Klinische Beobachtungen zum blutzuckersteigernden Effekt saluretisch wirksamer Substanzen. Kli.Wschr. 21, 1099-1100 (1964)

40. Morét, B.
Zur diabetogenen Wirkung der Saluretika. Dtsch.med.Wschr. 90, 1136 (1965)

41. Mosely, W.
Effect of Azetazolamide (Diamox) on Glucose Tolerance. Proc.Exp.Biol.Med. 86, 498-500 (1954)

42. Mustala, O.
S. Toivonen
Comparison of the Diabetogenic Effects of Chlorothiazide and Furosemide. Ann.Med.Fenn. 54, 75-80 (1965)

43. Redaktionell
Drug-Induced Diabetes. Lancet 2, 328 (1965)

44. Reuter, F.
A. Labhardt
Saluretika und Glucosetoleranz. Helvetia med. Acta 28, 487 (1961)

45. Runyan, J.W.
Influence of Thiazide Diuretics on Carbohydrate Metabolism in Patients with Mild Diabetes. New Engl. J. Med. 267, 11, 543-543 (1962)

46. Sagild, U.
V. Andersen
P.B. Andreasen

Glucose Tolerance and Insulin Responsiveness in Experimental Potassium Depletion.
Acta Med.Scand. 169, 3, 243-251 (1961)

47. Samaan, N.
C.T. Dollery
R. Fraser

Diabetogenic Action of Benzothiadiazines.ILA in Diabetes Worsened or Precipitated by Thiazide Diuretica.
Lancet 2, 1244 (1963)

48. Saudan, Y.
D. Masson
B. Curchod

L'influence des salidiurétiques sur la régulation de la glycémie.
Praxis 3, 45-48 (1961)

49. Schäfer, H.F.

Moderne Diuretika und ihre Nebenwirkungen beim Diabetes mellitus.
Med.Welt 16, 922-926 (1964)

50. Schwab, R.H.
J.K. Perloff
R.L. Porns

Chlorothiazide-Induced Gout and Diabetes.
Arch.intern.Med. 111, 465-470 (1963)

51. Shanklin, D.R.

Pancreatic Atrophy Apparently Secondary to Hydrochlorothiazide.
New Engl.J. of Med. 266, 1097 - 1099 (1962)

52. Shapiro, A.P.
T.G. Benedek
J.L. Small

Effect of Thiazides on Carbohydrate Metabolism in Patients with Hypertension.
New Engl. J. Med. 265, 21, 1028 - 1033 (1961)

53. Seltzer, H.S.
W.E. Allen
Inhibition of Insulin Secretion in Diazoxide - Diabetes. pres. at the American Diabetes Assoc. June 1965 New York City

54. Standl, E.
Med. Inauguraldissertation 1967 (im Druck)

55. Sugar, S.J.N.
M. Rainier
Diabetic Acidosis During Chlorothiazide Therapy. Jama 175, 618-619 (1961)

56. Tabachnik, I.I.A.
A. Gulbenkian
F. Seidmann
The Effect of a Benzothiadiazine, Diazoxide, on Carbohydrate Metabolism. Diabetes 13, 408-418 (1964)

57. Thoms , R.K.
F.R. Springman
H.E. Wilson
A Toxicological Evaluation of Furosemide: A New Diuretic Agent. Il Farmaco 19, 544 (1964)

58. Today's Drugs
Furosemide. Brit.Med.J. 2, 1640 (1964)

59. Weissel, W.
Klinischer Beitrag zur diabetogenen Wirkung der Saluretika. Wien.Zschr.inn.Med. 43, 389-396 (1962)

60. Weller, J.M.
P.E. Borondy
Effects of Benzothiadiazine Drugs on Carbohydrate Metabolism. Metabolism 14, 708 (1965)

61. Wilkins, R.W.
New Drugs for Treatment of Hypertension. Ann.Intern.Med. 50, 1, (1959)

62. Wilson, W.R.
D.B. Stone
R. Okgun
R.P. Russell
Metabolic Effects of Diuretic and Nondiuretic Benzothiadiazines.
Ann. Intern.Med. 60, 317 (1964)

63. Wölfer, H.J.
K.W. Schneider
W. Gattenlöhner
J. Günther
Behandlung der arteriellen Hypertonie mit Furosemid.
Münch.med.Wschr. 40, 1767-1773 (1964)

64. Wolff, F.W.
Diuretics and Diabetes.
Brit.med.J. 1, 366 (1964)

65. Wolff, F.W.
J.K. Viktoria
R. Yabo
Z. Zarday
J. Nabwangu
M.J. Staquet
Hormonal Regulations of Hyperglycemia Due to Diazoxide and Its Application in Hypoglycemic States.
pres. at the American Diabetes Assoc. June 1965 New York City

66. Wolff, F.W.
R.G. Langdon
B.H. Rübner
Ch. Hollander
R.D. Skoglund
A New Form of Experimental Diabetes.
Diabetes 12, 335-338 (1963)

67. Wolff, F.W.
W.W. Parmley
Further Observations Concerning the Hyperglycemic Activity of Benzothiadiazines.
Diabetes 13, 115-121 (1964)

68. Wolff, F.W.
W.W. Parmley
K. White
R. Okgun
Drug-Induced Diabetes.
Jama 185, 568-574 (1963)

69. Zahnd, G.R. Einfluß von Furosemid auf den Glucosestoffwechsel, den Metabolismus der freien Fettsäuren und auf die Harnsäurewerte beim latenten Diabetiker. Symposion über Furosemid in Bad Homburg 1963

70. Zahnd, G.R. Action diabétogène des saludiurétiques. Journées Ann. Diabétologie de l'Hôtel-Dieu 60, 67 (1965)

71. Zatuchni, J. F. Kordacz The Diabetogenic Effect of Thiazide Diuretics. Am.J.Cardiol. 7, 565-567 (1961)

L E B E N S L A U F

Am 13.9.1942 in Kiel wurde ich als erster Sohn der Eheleute Prof. Dr. Georg Stötter und Dr. Erna Stötter, geb. Geguns geboren. In Augsburg besuchte ich nach der Volksschule das humanistische Gymnasium St. Stephan und später das Realgymnasium in Augsburg, an dem ich 1961 das Zeugnis der Reife erhielt.

Im Wintersemester 1961 begann ich in München Medizin zu studieren, wo ich 1962 die naturwissenschaftliche und 1964 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach einem Auslandssemester in Paris setzte ich mein Studium an der Universität in München fort, an der ich beabsichtige, 1967 mein Studium mit der ärztlichen Prüfung abzuschließen.